

## **Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками 2008**

Исполнительный комитет Европейской инсультной организации (ESO) и Авторский комитет ESO.

Peter A. Ringleb, Heidelberg, Germany; Marie-Germaine Bousser, Paris, France; Gary Ford, Newcastle, UK; Philip Bath, Nottingham, UK; Michael Brainin, Krems, Austria; Valeria Caso, Perugia, Italy; Álvaro Cervera, Barcelona, Spain; Angel Chamorro, Barcelona, Spain; Charlotte Cordonnier, Lille, France; László Csiba, Debrecen, Hungary; Antoni Davalos, Barcelona, Spain; Hans-Christoph Diener, Essen, Germany; José Ferro, Lisbon, Portugal; Werner Hacke, Heidelberg, Germany; Michael Hennerici, Mannheim, Germany; Markku Kaste, Helsinki, Finland; Peter Langhorne, Glasgow, UK; Kennedy Lees, Glasgow, UK; Didier Leys, Lille, France; Jan Lodder, Maastricht, The Netherlands; Hugh S. Markus, London, UK; Jean-Louis Mas, Paris, France; Heinrich P. Mattle, Bern, Switzerland; Keith Muir, Glasgow, UK; Bo Norrving, Lund, Sweden; Victor Obach, Barcelona, Spain; Stefano Paolucci, Rome, Italy; E. Bernd Ringelstein, Münster, Germany; Peter D. Schellinger, Erlangen, Germany; Juhani Sivenius, Kuopio, Finland; Veronika Skvortsova, Moscow, Russia; Katharina Stibrant Sunnerhagen, Göteborg, Sweden; Lars Thomassen, Bergen, Norway; Danilo Toni, Rome, Italy; Rüdiger von Kummer, Dresden, Germany; Nils Gunnar Wahlgren, Stockholm, Sweden; Marion F. Walker, Nottingham, UK; Joanna Wardlaw, Edinburgh, UK.

Адрес для корреспонденции

Werner Hacke MD PhD  
Department of Neurology  
Im Neuenheimer Feld 400  
69120 Heidelberg Germany

Ключевые слова:

Рекомендации, инсульт, профилактика, образование, отделение острых нарушений мозгового кровообращения (инсульта), визуализация, лечение, реабилитация

## Резюме

Эти материалы являются новой редакцией Рекомендаций по лечению инсульта Европейской инициативной группы по инсульту (EUSI), которые были впервые опубликованы в 2000 году [1,2], и, позднее, переведены на несколько языков, в том числе испанский, португальский, итальянский, немецкий, греческий, турецкий, литовский, польский, русский и китайский. Первое обновление этих рекомендаций было опубликовано в 2003 году [2]. В 2006 году Европейской инициативной группой по инсульту было принято решение о том, что следующую редакцию рекомендаций должен подготовить более крупный авторский коллектив. В то же время, новое Европейское инсультное общество, Европейская Организация Инсульта (ESO) приняли решение об обновлении рекомендаций. Таким образом, новые рекомендации были подготовлены как членами Европейской инициативной группы по инсульту, так и Европейского инсультного общества. В декабре 2007 года, члены авторского коллектива провели трехдневную встречу в Гейбельберге (Германия), где обсудили окончательную версию новых рекомендаций. Члены авторского коллектива разделились на шесть групп, обсуждавших различные темы. В каждой группе было два сопредседателя и 5 экспертов. Для того, чтобы избежать необъективности и конфликта интересов, никто из председателей не участвовал в клинических испытаниях или исследованиях, которые обсуждались в данной группе. В приложении к электронной версии этой статьи, размещена форма «конфликта интересов». Однако, учитывая большое количество авторов, подробное описание не опубликовано в печатном варианте.

Данные рекомендации касаются как ишемического инсульта, так и транзиторных ишемических атак, которые в настоящее время считаются самостоятельным состоянием. Если имеются различия в рекомендациях для этих двух заболеваний, это особо подчеркнуто; приведенные рекомендации имеют силу (правомочны) для обоих состояний. Отдельные рекомендации для внутримозговых кровоизлияний и субарахноидальных кровоизлияний уже имеются [3] или будут отдельно подготовлены. Качество доказательности и уровень включенных рекомендаций определены в соответствии с критериями Европейской Федерации Неврологических Сообществ (EFNS) (таблицы 1, 2). Обзор освещает направления экстренной помощи, помощь в отделении острых нарушений мозгового кровообращения (инсульта), диагностику, первичную и вторичную профилактику, базисную терапию инсульта, дифференцированную терапию, включая экстренную помощь, терапию осложнений и реабилитацию.

Изменения в рекомендациях, которые неизбежны с появлением новых доказательств, будут постоянно вноситься в *on-line* версию, которую можно найти на сайте ESO. Для принятия важного решения в тактике лечения можно обратиться к *on-line* версии.

## **Введение**

Инсульт является одной из лидирующих причин заболеваемости и смертности в мире [4]. Существуют большие различия в распространенности, заболеваемости и смертности от инсульта между странами Восточной и Западной Европой [5]. Это обусловлено различиями факторов риска с более высоким уровнем артериальной гипертензии и других факторов риска, которые приводят к большему количеству тяжелых инсультов в Восточной Европе [5]. Значимые региональные различия также были обнаружены и в Западной Европе. По степени распространенности инсульт является наиболее значимой причиной заболеваемости и длительной нетрудоспособности. Он также является второй по распространенности причиной деменции, наиболее частой причиной эпилепсии у взрослых и частой причиной депрессии [6,7].

В течение последнего десятилетия было опубликовано множество обзоров и рекомендаций по лечению инсульта или специфических аспектов помощи при инсульте [2, 8-18]. Обновленная Хельсенборгская декларация сфокусировалась на стандартах помощи при инсульте и исследованиях потребностей в противоинсультной помощи в Европе [19]. В будущем, координация всех рекомендаций по инульту будет осуществляться Всемирной Организацией Инсульта (WSO) при поддержке ESO и других национальных и региональных обществ.

## Осведомленность населения и образование

### Рекомендации

- Для увеличения осведомленности населения об инсульте рекомендованы образовательные программы **(Класс II, уровень B)**.
- Для увеличения осведомленности об инсульте среди профессионалов (парамедиков/врачей неотложной помощи) рекомендованы образовательные программы **(Класс II, уровень B)**.

Концепция «Время – мозг» означает, что помощь при инсульте должна быть экстренной. Соответственно, основной задачей на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи при инсульте является минимизация задержек при транспортировке. Распознавание признаков и симптомов инсульта самим пациентом или родственниками и окружающими, характер первого медицинского контакта и способ транспортировки в стационар имеют, в итоге, большое значение.

Задержки при оказании экстренной помощи при инсульте были выявлены на различных уровнях [20]:

- На уровне населения – связаны с неспособностью распознать симптомы инсульта и обратиться за экстренной помощью.
- На уровне скорой помощи и персонала скорой помощи – связаны с задержкой первоочередной госпитализации пациентов с инсультом.
- На уровне стационара – связаны с задержкой выполнения нейровизуализации и неэффективной стационарной помощью.

Большое количество времени теряется за пределами стационара [21]: для пациентов с инсультом в Португальском университетском госпитале это является причиной в задержке начала терапии в 82% случаев [22]. Работы, в которых описаны демографические, социальные, культуральные, поведенческие и клинические факторы, связанные с длительным догоспитальным этапом, могут быть целью образовательных кампаний [23, 24].

Промежуток времени от появления первых симптомов до звонка в службу экстренной помощи является одним из значимых факторов задержек на догоспитальном этапе [25–28]. Основными причинами задержек обращения за медицинской помощью является не только неосведомленность о симптомах инсульта и непонимание их серьезности, но также

отрицание болезни и надежда, что симптомы пройдут сами. Это означает, что обучение населения распознавать симптомы инсульта и изменение отношения людей к острому инульту могут уменьшить время от начала возникновения симптомов до контакта со скорой помощью.

Сами пациенты редко проявляют настороженность: во многих случаях обращаются за медицинской помощью члены семьи [28–30]. Информирование и обучение должно быть направлено как на лиц с высоким риском развития инсульта, но также и на людей, их окружающих.

Осведомленность об инсульте различается в зависимости от демографических и социо-культуральных факторов и индивидуальных медицинских знаний. Распознавание признаков инсульта значительно варьирует в зависимости от характера симптомов и от того, как были заданы вопросы (например, вопрос с вариантами ответа на него или без) [31, 32].

Несмотря на то, что большинство населения согласно с тем, что инсульт - это неотложное состояние и необходимо немедленно обратиться за медицинской помощи, на практике только 50% сами звонят в службу экстренной помощи. В большинстве случаев, в первую очередь, пациент звонит своим родственникам или семейному врачу; в ряде исследований от 45 до 48% пациентов были госпитализированы семейным врачом [29, 33–36].

Большинство исследований продемонстрировало, что только 33–50% пациентов распознают симптомы инсульта. Имеются огромные различия между теоретическими знаниями об инсульте и реакцией при его развитии. В некоторых исследованиях показано, что пациенты с лучшими знаниями о симптомах инсульта не всегда поступают в стационар в более ранние сроки.

Наиболее часто используемым способом информирования об инсульте являются средства массовой информации [37–39], а также друзья и родственники, которые знают об инсульте; только в редких случаях информация поступает от семейных врачей и из книг [40–44]. Способ получения информации зависит от возраста: пожилые люди более часто получают информацию из оздоровительных кампаний или от семейных врачей, в то время как более молодые люди – из телепередач [38–40].

В экспериментальных клинических исследованиях оценивалась роль образованности населения и его осведомленности об инсульте. В восьми нерандомизированных

исследованиях была оценена эффективность образовательных мероприятий и их влияние на задержки госпитализации или на использование тромболизиса [45–52]. В шести исследованиях, в качестве эксперимента, образовательная программа была единой для населения, парамедиков и врачей, в двух других – образование было направлено только на население. Только проект TLL включал контрольную группу [50, 51]. Во всех исследованиях результаты оценивались до и после образовательной программы. Количество проведенных тромболизисов увеличилось после проведения образовательных программ в основной группе в исследовании TLL, но только в течение 6 месяцев после их окончания [51]. Это означает, что информирование населения о симптомах инсульта должно проводиться постоянно.

Для увеличения точности постановки диагноза инсульта и скорости госпитализации в стационар, обучение должно быть также направлено на парамедиков и персонал отделений неотложной помощи [53].

Обучение студентов-медиков элементарным знаниям об инсульте во время первого года обучения в медицинском колледже продемонстрировало более высокий уровень сохранности этих знаний [55]. Объем последипломного образования является универсальным, но обучающие программы для специалистов по инсульту все еще неодинаковы в Европе. Для преодоления такой гетерогенности и увеличения количества специалистов, оказывающих помощь при инсульте, некоторые страны (например, Франция, Великобритания) разработали и внедрили национальные учебные планы. В противоположность, ряд других стран, осуществляют специализацию внутри неврологических обучающих программ. Для координации обучения, были учреждены программы European Masters Programme for Stroke Medicine (<http://www.donau-uni.ac.at/en/studium/strokemedicine/index.php>) и Stroke Summer Schools (<http://www.eso-stroke.org>).

## Направление и транспортировка пациента

### Рекомендации

- Рекомендуется немедленный контакт со скорой медицинской помощью и приоритетный выезд СМП (**Класс II, уровень B**).
- Рекомендуется первоочередная транспортировка с предварительным информированием принимающего стационара (**Класс III, уровень B**).
- Пациент с подозрением на инсульт должен быть без промедления доставлен в ближайший стационар с отделением острых нарушений мозгового кровообращения (инсульта), где оказывается экстренная помощь (**Класс III, уровень B**).
- Диспетчеры и выездной персонал скорой медицинской помощи должны быть обучены методикам диагностики инсульта с использованием простых приемов, таких как Тест «Лицо-рука-речь» (FAST) (**Класс IV, GCP**).
- Рекомендованы немедленная госпитализация в блок интенсивной терапии, клиническое обследование, лабораторные тесты и нейровизуализация, доступность использования необходимых медикаментов в принимающем стационаре (**Класс III, уровень B**).
- В отдаленных районах и сельской местности рекомендуется использование вертолетов для транспортировки, с целью увеличения доступности лечения в стационаре (**Класс III, уровень C**).
- В отдаленных районах и сельской местности необходимо использовать возможности телемедицины для увеличения доступности лечения в стационаре (**Класс II, уровень B**).
- Пациенты с подозрением на ТИА должны быть госпитализированы без промедления в клинику для ТИА или в стационар с отделением острых нарушений мозгового кровообращения (инсульта), которое может обеспечить диагностику и экстренную помощь (**Класс III, уровень B**).

Успешное лечение пациента с острым инсультом начинается с осознания как населением, так и врачами [56] факта, что инсульт является неотложным состоянием, таким же как острый инфаркт миокарда или травма. Однако на практике большинство пациентов с ишемическим инсультом не получают тромболитическую терапию, потому что они не достаточно быстро поступают в стационар [22, 36, 57, 58]. Экстренная помощь пациенту с острым инсультом основывается на четырех последовательных шагах:

- Быстрое распознавание и немедленное реагирование на инсульт или ТИА.
- Немедленное обращение за экстренной помощью и приоритет для СМП.
- Первоочередная транспортировка с оповещением принимающего стационара.
- Немедленная госпитализация в отделение интенсивной терапии, клинический осмотр, лабораторные тесты, нейровизуализация и назначение адекватной терапии в принимающем стационаре.

В тот момент, когда появились симптомы инсульта, пациенты или их родственники, должны обратиться в СМП. Службе СМП следует иметь алгоритм опроса для диагностики острого инсульта во время телефонного контакта или в электронном виде [33,59]. Диспетчеры СМП и парамедики должны быть в состоянии диагностировать инсульт, используя простые методики, такие как тест Лицо-Рука-Речь [60]. Они также должны быть готовы оказать необходимую помощь пациентам, которые нуждаются в неотложной помощи вследствие ранних осложнений или сочетания инсульта с другими состояниями, такими как спутанность сознания, судорожные приступы, рвота или нестабильность гемодинамики.

Пациенты с симптомами инсульта должны быть без промедления доставлены в ближайший медицинский центр с отделением острых нарушений мозгового кровообращения (инсульта), в котором выполняется экстренная терапия. Пациенты с давностью симптомов инсульта в пределах трех часов должны быть осмотрены и транспортированы в первую очередь [20]. На каждой территории должна быть организована сеть отделений острых нарушений мозгового кровообращения (инсульта) или, если нет возможности в организации таких отделений, сеть медицинских центров с возможностью оказания экстренной помощи при инсульте, с подготовленным персоналом и системой экстренной транспортировки, доступных большинству населения [61,62].

Если врачу звонит или приходит на консультацию пациент с симптомами инсульта, врач должен рекомендовать или организовать транспортировку больного через систему СМП в ближайший стационар с отделением острых нарушений мозгового кровообращения (инсульта), в котором выполняются экстренные терапевтические манипуляции. Персонал машины СМП должен информировать инсультное отделение и описать клинический статус пациента. Доверенным лицам, которые могут описать симптомы или медицинские документы пациента, следует быть вместе с больным.

Несколько специальных исследований были посвящены оценке вклада разных мероприятий в уменьшение времени от момента появления симптомов до госпитализации и увеличение процента применения методов экстренной (ранней) терапии. В большинстве исследований был использован дизайн оценки результатов до и после проведенных мероприятий, они не были ни рандомизированными, ни ослепленными касательно вида мероприятия или оценки исходов, отсутствовал текущий контроль [23, 53]. Изучаемые мероприятия включали обучающие программы и тренинги, использование вертолетного транспорта и телемедицины, реорганизацию догоспитального и госпитального протоколов ведения больных с острым инсультом.

Наиболее быстрым способом является прямая транспортировка в отделение неотложной помощи машиной скорой помощи или службой экстренной помощи [28,53,63–65]. Вертолетный транспорт может уменьшить время до поступления в стационар [66,67], а также повысить доступность тромболитической терапии в удаленных районах и сельской местности [68]. На смешанных территориях (с сельской местностью и урбанизированными территориями), доставка больных может быть как воздухом, так и по земле, с использованием простых правил [69]. Нет исследований, которые бы сравнивали воздушную и наземную транспортировку специально для пациентов с инсультом. В одном исследовании, включавшем преимущественно пациентов с травмой, наземный транспорт обеспечивал более быстрое время доставки на расстояние менее 10 миль (около 16 км) от стационара; воздушный транспорт был быстрее для расстояний более 45 миль (около 72 км) [70]. Одно исследование продемонстрировало экономическую эффективность транспортировки пациентов с острым инсультом, потенциально подходящих для тромболиза, вертолетным транспортом [71].

Телемедицина с использованием двусторонней видео-конференционной связи является подходящим, обоснованным и реальным способом приблизить тромболизис к пациентам в отдаленных или сельских стационарах, где по времени воздушный или наземный транспорт не применимы. Уровень оказания помощи, процент осложнений, ближайший и отдаленный прогноз для пациентов, получивших тромболизис после телемедицинской консультации в местном стационаре, и тех, кто лечился в центральных стационарах, одинаковый [72–81].

Утверждение протокола по инсульту, в котором прописан специальный алгоритм, включающий немедленный звонок ангионеврологу в отделении острых нарушений мозгового кровообращения (инсульта) и приоритетную транспортировку пациента в это

отделение, является эффективным для увеличения процента пациентов, которым проведен тромболизис, а также укорочения задержек на догоспитальном этапе [82, 83].

Недавние популяционные и госпитальные эпидемиологические исследования продемонстрировали высокий риск развития инсульта сразу же после ТИА [6,84]. Наблюдательные исследования показали, что экстренная оценка больных с ТИА в клинике и немедленное начало лечения снижают риск инсульта после ТИА [85, 86]. Это подчеркивает необходимость экстренной госпитализации больных с ТИА для обследования и немедленного лечения.

## Экстренная помощь

### Рекомендации

- Рекомендуется создание протокола догоспитального и госпитального оказания помощи пациентам с острым инсультом (**Класс III, уровень C**)
- Рекомендуется использование вспомогательных тестов (таблица 3) (**Класс IV, GSP**)

Задержки в стационаре могут составлять до 16% общего времени, прошедшего между возникновением инсульта и компьютерной томографией (КТ) [22]. Причины задержки в стационаре:

- Неспособность распознать инсульт как неотложное состояние.
- Плохо подходящий внутрибольничный транспорт.
- Задержки в медицинском обследовании.
- Задержки в выполнении нейровизуализации.
- Нерешительность (неуверенность) при определении возможности проведения тромболизиса [20,21,24].

Протокол медицинской помощи при инсульте позволяет организовать более эффективную помощь, несмотря на то, что мета-анализ [87] не подтвердил его рутинного применения. Подобный протокол может уменьшить задержку времени «от двери» до попадания в отделение, «от двери» до времени нейровизуализации [88,89], «от двери до иглы» [89] и, соответственно, «от двери» до артериографии (ангиографии).

Система оказания медицинской помощи при инсульте должна объединить врачей и фельдшеров скорой помощи, сотрудников блока интенсивной терапии и специалистов по инсульту. Объединение и сотрудничество между врачами скорой помощи, приемного отделения, радиологами, специалистами клинической лабораторной диагностики и неврологами очень важно для быстрого начала лечения [90–92]. Сотрудничество врачей скорой помощи и приемного отделения позволило увеличить число тромболизисов [93]. В стационарах, где пациенты не госпитализируются напрямую в отделение острых нарушений мозгового кровообращения (инсульта), необходимо внедрить систему, которая бы позволяла приемному отделению как можно быстрее предупреждать инсультную бригаду. Регулярное информирование врачей приемного отделения или специалистов по инсульту во время транспортировки позволило уменьшить время задержки в стационаре [82, 94–96], увеличить

число тромболизисов [93,94], снизить продолжительность пребывания в стационаре [96] и снизить больничную летальность [93].

Высокодостоверные методы распознавания инсульта крайне необходимы для быстрой диагностики инсульта [97]; заболевания, имитирующие инсульт, такие как мигрень и эпилептические припадки, могут создавать существенные проблемы [98, 99]. Использование тестов распознавания инсульта, таких как тест Лицо-Рука-Речь и тест ROSIER, может помочь правильному распознаванию инсульта персоналом приемного отделения [60, 98, 100].

Невролог или специалист по инсульту должны быть вовлечены в оказание неотложной помощи пациенту с инсультом и доступны в приемном отделении [99]. Сравнение помощи невролога и не невролога, в двух исследованиях, проведенных в США, продемонстрировало, что неврологи используют более исчерпывающие и дорогостоящие тесты, но их пациенты имеют более низкую госпитальную и 90-дневную летальность и более независимы при выписке [101, 102]. В то же время, это может оказаться неверным для некоторых стран, например, Великобритании, где большинство специалистов по инсульту не являются неврологами, но демонстрируют высокий уровень в оказании медицинской помощи пациентам с ТИА и инсультом.

Реорганизация отделения острых нарушений мозгового кровообращения (инсульта) поможет избежать препятствий и ненужной внутрибольничной транспортировки. Методы нейровизуализации должны находиться в непосредственной близости к инсультному или приемному отделению, и пациенты с инсультом должны иметь приоритет для обследования [90]. Нейрорадиологи должны быть оповещены как можно быстрее [90]. В финском исследовании, внутрибольничные задержки были уменьшены за счет перемещения компьютерного томографа ближе к приемному отделению и приведению в исполнение системы предупреждения [95]. Тромболизис должен начинаться в комнате КТ или непосредственной близости от томографа. Ангиографический блок должен быть реально доступным в случае необходимости эндоваскулярного вмешательства.

Должны быть доступны написанные протоколы помощи больным с инсультом; центры, использующие подобные протоколы, чаще применяют тромболизис [93]. Постоянное совершенствование плана действий также позволяет снизить задержки на госпитальном этапе [81, 103]. Должен быть определен и продуман стандарт для каждого

лечебного учреждения и внедрен на региональном и национальном уровне. Минимальным требованием является контроль времени «от двери» до нейровизуализации и «от двери» до начала терапии.

В то время как у небольшого количества пациентов с инсультом имеются жизнеугрожающие состояния, у многих возникают значимые физиологические изменения или сочетанная патология. Симптомы и признаки, которые могут прогнозировать последующие сложности, такие как обширный инфаркт миокарда, кровотечение, повторный инсульт, и медицинские проблемы, такие как гипертонические кризы, сочетанный инфаркт миокарда, аспирационная пневмония, сердечная и почечная недостаточность, должны быть распознаны как можно раньше. Тяжесть инсульта должна быть оценена по Шкале Национального института здоровья (NIHSS) [104].

Исходная оценка должна включать:

- Определение дыхания и функции легких.
- Ранние признаки дисфагии, предпочтительно с использованием теста оценки глотания [105].
- Оценка сопутствующих заболеваний сердца.
- Измерение артериального давления и ЧСС.
- Определение оксигенации с использованием, если возможно, пульсоксиметров.

Одновременно, должны быть выполнены клинический анализ крови, биохимическое исследование, определение уровня глюкозы, коагулограмма и осуществлен внутривенный доступ. Обследование должно быть дополнено данными из медицинского анамнеза, которые включают факторы риска инсульта и сердечной патологии, перечень принимаемых препаратов, состояния, которые могут предрасполагать к развитию кровотечений, признаки заболеваний, имитирующих инсульт. Анамнез злоупотребления лекарствами, употребления оральных контрацептивов, перенесенных инфекций, травм или мигрени может быть важным ключом, особенно у молодых пациентов.

## **Инсультная служба и отделения острых нарушений мозгового кровообращения (инсульта)**

### **Рекомендации**

- Все пациенты с инсультом должны лечиться в отделении острых нарушений мозгового кровообращения (инсульта) (**Класс I, уровень A**)
- Все пациенты с инсультом должны получать высокотехнологичную медицинскую и хирургическую помощь, при необходимости (**Класс III, уровень B**)
- Развитие клинической системы, включающей телемедицину, расширяет возможности высокотехнологичной специализированной помощи при инсульте (**Класс II, уровень B**)

### *Обеспечение инсультной службы*

Все пациенты с острым инсультом нуждаются в специализированной мультидисциплинарной помощи в условиях отделения острых нарушений мозгового кровообращения (инсульта), и некоторые пациенты будут нуждаться в дополнительной высокотехнологичной помощи. Система здравоохранения должна организовать такую инфраструктуру, которая позволяла бы предоставить подобные высокотехнологичные манипуляции всем нуждающимся в них пациентам: единственной причиной перевода пациента из отделения острых нарушений мозгового кровообращения (инсульта) может быть его состояние, не позволяющее проводить активную терапию. Недавнее коллегиальное соглашение определило роль первичных и комплексных (высокотехнологичных) инсультных центров [11, 106] (таблица 4).

Первичные инсультные центры определены как центры с необходимым штатным расписанием, инфраструктурой, протоколами, что обеспечивает возможность проведения адекватных диагностики и лечения для большинства пациентов с инсультом. Некоторые пациенты с редкими нарушениями, сложным инсультом или полиорганными заболеваниями могут нуждаться в более специализированной помощи и ресурсах, которые не доступны в первичном инсультном отделении.

Комплексные инсультные центры определены как центры, которые предоставляют диагностическую и лечебную помощь большинству пациентов с инсультом, но также высокотехнологичную медицинскую и хирургическую помощь (новые диагностические и

реабилитационные методики, специальные исследования, автоматический мониторинг множества физиологических параметров, интервенционную радиологию, сосудистую хирургию и нейрохиргию).

Рекомендовано организовывать сети клиник с использованием телемедицины для содействия в лечении, которое не доступно в отдаленных стационарах. Использование rt-PA во время телемедицинских консультаций возможно и безопасно [107]. Создание сети клиник, использующих телемедицину, позволяет увеличить число тромболизисов [80, 108], обеспечить лучшее качество помощи при инсульте и лучшие клинические исходы [80].

#### *Отделения острых нарушений мозгового кровообращения (инсульта)*

Последние систематические обзоры подтвердили значимое снижение смертности (абсолютное снижение на 3%), инвалидности (увеличение на 5% независимых пациентов) и потребности в стационарной помощи (снижение на 2%) у пациентов, которые лечились в отделении острых нарушений мозгового кровообращения (инсульта), по сравнению с теми, кто лечился в общем отделении. У всех пациентов, независимо от пола, возраста, подтипа инсульта и его тяжести, была продемонстрирована польза от пребывания в отделении острых нарушений мозгового кровообращения (инсульта) [61, 109]. Эти результаты были подтверждены в большом обсервационном исследовании повседневной практики [110–112]. Несмотря на то, что лечение в отделении острых нарушений мозгового кровообращения (инсульта), более дорогое, чем в отделении общей неврологии, оно позволяет снизить затраты на дальнейшее лечение [113, 114] и является экономически выгодным [115–118].

Отделение острых нарушений мозгового кровообращения (инсульта) должно являться отдельным отделением в структуре стационара, в которое поступают только (или почти только) больные с острым инсультом, которое укомплектовано мультидисциплинарным штатом сотрудников [61]. Основными специалистами мультидисциплинарной бригады являются врачи, медицинские сестры, инструктора ЛФК (кинезотерапевты) и трудотерапии (эрготерапевты), логопеды и социальные работники [119]. Мультидисциплинарная бригада должна работать координировано, проводя регулярные встречи для планирования лечения пациента. Необходимо постоянно проводить обучающие программы и тренинги для персонала. Типичными компонентами помощи в отделении острых нарушений мозгового кровообращения (инсульта) в исследованиях явились: [119]

- Медицинское обследование и диагностика, включающая визуализацию (КТ, МРТ), ранняя оценка необходимого ухода и терапии.

- Ведение больных в острейшем периоде, включающее раннюю мобилизацию, профилактику осложнений, терапию гипоксии, гипергликемии, фебрилитета и дегидратации.
- Продолженная реабилитация с использованием координированной работы мультидисциплинарной бригады и оценка необходимости реабилитации после выписки.

Как первичный, так и комплексный инсультные центры принимают больных с острым инсультом и оказывают им помощь в течение нескольких дней. Работоспособное инсультное отделение принимает пациентов через 1–2 недели после развития инсульта и оказывает им помощь в течение нескольких недель, если это необходимо. Большинство доказательств эффективности специализированных инсультных отделений получены из исследований комплексных инсультных центров и реабилитационных инсультных отделений [61,120]. Мобильные инсультные бригады, которые обеспечивают помощь при инсульте в ряде больниц, значимо не влияют на исход заболевания и не могут быть рекомендованы [121]. Такие бригады обычно работают в стационарах, где невозможно создать инсультное отделение.

Отделение острых нарушений мозгового кровообращения (инсульта) должно быть достаточного размера, чтобы обеспечить специализированной мультидисциплинарной помощью всех поступающих в стационар. В небольших стационарах это может быть достигнуто путем организации одного комплексного инсультного отделения, однако, в крупных стационарах чаще создаются отдельно острое инсультное отделение и реабилитационное отделение.

## Диагностика

### Диагностическая визуализация

#### Рекомендации

- Пациентам с подозрением на ТИА или инсульт рекомендуется проведение в экстренном порядке КТ (**класс I**) или МРТ (**класс II**) головного мозга (**уровень A**).
- При проведении МРТ головного мозга рекомендуется использование диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) и градиентных T2\*-взвешенных изображений (**класс II, уровень A**)
- Пациентам с ТИА, малым инсультом и спонтанным регрессом симптоматики рекомендуется проведение в срочном порядке методов сосудистой визуализации (ультразвук, КТ-ангиография или МР-ангиография) (**класс I, уровень A**).

Визуализация головного мозга и сосудов, питающих его, являются решающим методом в диагностике инсульта и ТИА. Нейровизуализация позволяет исключить внутримозговое кровоизлияние и состояния, имитирующие инсульт, и зачастую определить тип инсульта, его причину, а также жизнеспособность вещества мозга, что влияет на выбор терапии. Сосудистая визуализация позволяет определить место и причину окклюзии и выявить пациентов с высоким риском повторного инсульта.

#### **Общие положения**

При проведении нейровизуализации приоритет должен отдаваться больным с инсультом, так как фактор времени для них является решающим. Пациентам с подозрением на инсульт и ТИА все общие и специфические исследования должны проводиться в экстренном порядке, сразу по прибытии в клинику, что позволит незамедлительно начать лечение. Обследование больных с ТИА также должно быть экстренным, так как более чем у 10% этих пациентов в течение последующих 48 часов может развиваться инсульт. Быстрому проведению нейровизуализации может содействовать оповещение врача-радиолога догоспитальной бригадой; инсультная служба должна работать в тесном взаимодействии с сотрудниками отделения нейровизуализации.

В острой стадии должны применяться чувствительные и специфичные методы нейровизуализации. Нейровизуализация должна обеспечивать информативные изображения и быть в то же время простой в техническом исполнении. Для выбора правильного метода визуализации необходимо быстрое прицельное неврологическое обследование больного. При этом должно приниматься во внимание состояние пациента [122]; в частности до 45% пациентов с тяжелым инсультом МРТ исследование проводиться не может по тяжести состояния и наличия противопоказаний [123–125].

### **Визуализация у больных с острым инсультом**

Пациенты, поступившие в первые 3 часа заболевания, могут быть кандидатами на проведение внутривенного тромболитика [126]; КТ головного мозга обычно достаточна для проведения рутинного тромболитика. Пациенты, поступившие позднее, могут обследоваться на предмет исследования возможностей расширения терапевтического окна для проведения тромболитика и других методов реперфузии.

Рутинная КТ является доступным методом, позволяющим исключить состояния, имитирующие инсульт, и дифференцировать ишемический и геморрагический инсульты в течение первых 5–7 дней от развития заболевания [127–129].

Экстренная КТ головного мозга – наиболее предпочтительный метод исследования больных в остром периоде инсульта по соотношению цена–качество, но не достаточно чувствительный для исключения хронических внутримозговых гематом. Таким образом, КТ головного мозга – менее чувствительный метод исследования, чем МРТ, но для диагностики ранних ишемических изменений такой же специфичный [131]. У 2/3 пациентов со среднетяжелым и тяжелым инсультом возможна визуализация ишемических изменений на КТ в течение первых часов от развития заболевания [131–135], однако, визуализация ишемического очага у пациентов с малым инсультом в первые часы заболевания возможна не более чем в 50% случаев [136]. Обучение распознаванию ранних КТ-признаков ишемических изменений [135, 137, 138] и использование шкальных систем [134] позволит улучшить диагностику в остром периоде заболевания.

Ранние КТ-признаки ишемического инсульта включают снижение коэффициента поглощения, отек ткани мозга со сглаженностью борозд и извилин, гиперденсивность артерий, являющуюся высокоспецифичным признаком внутрисосудистого тромбоза [139]. КТ является высокоспецифичным методом ранней диагностики ишемического повреждения

головного мозга [132, 140, 141]. Наличие ранних КТ-признаков ишемии не является противопоказанием для проведения тромболизиса в первые 3 часа от развития инсульта, однако, при наличии гиподенсивного очага размером более 1/3 бассейна средней мозговой артерии эффект от тромболизиса может быть незначительным [126, 134, 135, 142, 143].

В некоторых центрах отдают предпочтение МРТ как рутинному методу исследования при остром инсульте. МРТ с диффузионно-взвешенным режимом (ДВИ) является более чувствительным методом для диагностики ранних ишемических изменений, чем КТ [131]. Высокая чувствительность этого метода особенно актуальна в диагностике инсультов в вертебрально-базиллярном бассейне, лакунарных и небольших корковых очагов. МРТ также позволяет диагностировать небольшие и старые геморрагические очаги в отдаленном периоде благодаря T2\*-взвешенным изображениям (градиентное эхо) [144]. При этом ДВИ может быть не информативным при уже сформировавшемся очаге [145].

Ограниченная диффузия на ДВИ, выявляемая при помощи измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), не имеет 100% специфичности в диагностике ишемического повреждения мозга. Несмотря на то, что измененная ткань по данным ДВИ часто переходит в инфарктную зону, она может восстановиться, что свидетельствует о том, что ДВИ позволяет визуализировать не только необратимо поврежденную ткань [146, 147]. Ткань с незначительным снижением ИКД может оказаться необратимо поврежденной; в настоящее время не определен порог ИКД, позволяющий отличить некротизированную ткань от жизнеспособной [148, 149]. Другие режимы МРТ (T2, FLAIR, T1) не обладают достаточной чувствительностью для определения ранних признаков ишемии головного мозга.

МРТ головного мозга особенно актуальна у пациентов с редкими типами инсульта или при других состояниях, имитирующих инсульт, когда по результатам КТ головного мозга картина не ясна. При подозрении на артериальную диссекцию для подтверждения внутривенной гематомы необходимо проведение пациенту МРТ шеи в T1-взвешенном режиме с подавлением сигнала жировой ткани.

Метод МРТ менее пригоден для исследования пациентов в возбужденном состоянии или больных с рвотой и аспирацией. При необходимости должны продолжаться реанимационные мероприятия во время проведения нейровизуализации (особенно больным с тяжелым инсультом), иначе во время проведения исследования у больного может развиваться гипоксия [125]. Риск аспирации возрастает у пациентов с нарушенным самостоятельным дыханием.

У отдельных больных с ишемическим инсультом может быть использована перфузионная КТ- или МРТ и ангиография (например, при поздней госпитализации, неясном терапевтическом окне) для решения вопроса о возможности проведения тромболитической терапии; хотя нет ясных доказательств связи определенных перфузионных паттернов с большей или меньшей эффективностью тромболитического [150–153]. Пациентам с окклюзией артерии на интракраниальном уровне может проводиться внутриартериальный тромболитический [154, 155]. Пациенты с тандемной окклюзией внутренней сонной и средней мозговой артерий имеют меньше шансов для эффективного системного тромболитического, чем пациенты с изолированной окклюзией средней мозговой артерии [156]. У пациентов с окклюзией ствола средней мозговой артерии наблюдается высокая частота тяжелых окклюзий экстракраниальных артерий в каротидной системе [157–158].

Несоответствие между объемом мозговой ткани с критической гипоперфузией (которая может восстановиться после реперфузионной терапии) и объемом инфарктной ткани (которую нельзя восстановить даже с помощью реперфузии) можно установить со средней степенью чувствительности с помощью МРТ в диффузионно-перфузионном режиме [159], однако, этот метод еще не является доказанной стратегией для прогнозирования эффективности тромболитической терапии в течение первых 9 часов [160]. Существуют разные взгляды на то, как лучше идентифицировать необратимо поврежденную ткань мозга и определять критически сниженный мозговой кровоток [150, 153, 161]. Измерение уровня МР-перфузии является проблематичным [162], существует большое количество ассоциаций между параметрами перфузии ткани мозга и клиническим и рентгенологическим исходами инсульта [150]. Снижение мозгового кровотока на КТ связано с последующим повреждением ткани мозга [151, 152], однако, значимость КТ-перфузии для терапевтических стратегий еще не установлена. Несмотря на то, что разрастание зоны инфаркта мозга может выявляться у большей части пациентов с несоответствием, у 50% пациентов, не имевших несоответствия по данным нейровизуализации, распространение зоны инфаркта может быть не завершено, и терапевтические мероприятия у таких больных могут быть эффективными [153, 163]. Несоответствие клинических и томографических признаков, т.е. несоответствие объема поражения ткани мозга по данным ДВИ или КТ и распространенности поражения, предполагаемой в соответствии с тяжестью состояния больного, может давать противоречивые заключения [164, 165]. Таким образом, ни перфузионная КТ, ни перфузионная МРТ не могут быть рекомендованы в качестве рутинных методов для определения тактики лечения.

Микрокровоизлияния, обнаруживаемые при помощи T2\* режима МРТ более чем у 60% пациентов с геморрагическим инсультом, ассоциированы с более старшим возрастом больного, наличием артериальной гипертензии, сахарного диабета, лейкоареоза, лакунарного инсульта и амилоидной ангиопатии [166]. Риск развития симптоматической внутричерепной гематомы не был повышен после проведения тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом с выявленными до начала лечения микрокровоизлияниями на T2\*-взвешенном МРТ [167].

Сосудистая визуализация должна проводиться в сжатые сроки для выявления у больных ограниченного стеноза артерий с целью последующего проведения этим пациентам эндартерэктомии или ангиопластики. Широко доступными методами должны быть неинвазивное исследование экстра- и интракраниальных артерий с использованием цветного дуплексного сканирования, КТ-ангиографии или контрастной МР-ангиографии. Эти исследования относительно безопасны, в то время как риск возникновения инсульта у больных с симптоматическим стенозом каротидных артерий при проведении интраартериальной ангиографии составляет 1–3% [168, 169]. При недостаточной информативности перечисленных методов может быть использована дигитальная субтракционная ангиография.

Ультразвуковые методы, МР- и КТ-ангиография позволяют визуализировать каротидный стеноз. Систематические обзоры и мета-аналитические исследования данных, полученных от отдельных больных, свидетельствуют о том, что наиболее чувствительным и специфичным неинвазивным методом визуализации каротидной системы является контрастная МР-ангиография, затем следуют ультразвуковая доплерография и КТ-ангиография; неконтрастная МР-ангиография обладает минимальной достоверностью [170,171].

По данным некоторых исследований, ТИА и малый инсульт в вертебрально-базилярной системе ассоциированы с высоким риском повторного инсульта [172]. Ультразвуковое исследование экстракраниального отдела позвоночных артерий информативно и полезно, однако, ультразвуковое исследование интракраниального отдела вертебрально-базилярной системы может быть обманчивым в связи с его низкой специфичностью. Некоторые данные указывают на то, что МР-ангиография с

контрастированием и КТ-ангиография являются лучшими неинвазивными методами визуализации интракраниального отдела позвоночных и основной артерий [173].

В отличие от других методик, ультразвуковое исследование является быстрой неинвазивной процедурой, которая может проводиться при помощи портативных приборов. Поэтому данная методика применима у больных, которым невозможно проведение МР- или КТ-ангиографии [158]. Тем не менее, при проведении одной только доплерографии результаты могут быть недостаточно информативными; качество их часто зависит от врача, проводившего исследование, и требует привлечения квалифицированных специалистов, хотя возможно проведение исследования в динамике у постели больного.

Транскраниальная доплерография применима для диагностики патологии крупных сосудов на основании мозга. Однако от 7 до 20% пациентов с острым инсультом пожилого возраста не имеют адекватных акустических окон [174, 175]. Эту проблему можно решить, используя контрастные вещества для ультразвуковой диагностики, которые позволяют оценить уровень перфузии в острой стадии [176–178] и проводить непрерывное мониторирование церебрального кровотока [179]. Комбинированное использование ультразвуковых методов и МР-ангиографии обеспечивает превосходные результаты, сопоставимые с цифровой субтракционной ангиографией [180]. У больных с окклюзирующими процессами в экстрацеребральных артериях (выраженный стеноз и окклюзия сонных артерий) ухудшается церебральная реактивность и ауторегуляция, коллатеральный кровоток становится неадекватным, что повышает риск повторного инсульта [181, 182]. Транскраниальный доплер – единственная методика, позволяющая выявить циркуляцию эмболов в интракраниальных сосудах [183], что часто встречается у пациентов с атеросклерозом крупных артерий. У больных с симптомным стенозом сонных артерий эмболии являются независимым фактором риска развития ранних повторных инсультов и ТИА [184] и могут использоваться в качестве суррогатного маркера для оценки эффективности антитромботической терапии [185]. Транскраниальная доплерография с микроэмболодетекцией может применяться у больных с открытым овальным окном, при котором происходит шунтирование кровотока [186].

## **Методы визуализации у больных с ТИА, малым инсультом и инсультом со спонтанным регрессом симптомов**

У пациентов с ТИА имеется высокий риск развития повторных инсультов (более 10% в первые 48 часов) [187]. Поэтому больным с ТИА необходимо проведение экстренной диагностики для терапии сосудистой патологии, устранения активных факторов риска, гемодинамически значимых стенозов и других источников эмболии. Сосудистая визуализация является более приоритетной у больных с ТИА и малым инсультом, чем у больных с большим инсультом, которым не требуется в срочном порядке проведения методов сосудистой хирургии. Превентивное лечение, проведенное в экстренном порядке, может снизить частоту развития инсульта, инвалидизации и смертности [86, 188]. Простые клинические шкальные системы позволят выявить пациентов из групп высокого риска [187]. Больные с малым инсультом и быстрым спонтанным восстановлением также находятся в группе риска по развитию повторных инсультов [58]. У больных с широким спектром заболеваний головного мозга может появляться преходящий неврологический дефицит, клиническая картина которого очень сходна с ТИА. КТ позволяет выявить некоторые из этих заболеваний (например, внутримозговое кровоизлияние, субдуральная гематома, опухоли) [130], однако, некоторые заболевания лучше визуализируются при МРТ (рассеянный склероз, энцефалит, гипоксическая энцефалопатия), другие же состояния не визуализируются вовсе (острая метаболическая энцефалопатия). Редкая причина ТИА – внутричерепная гематома.

У 20–25% больных с ТИА обнаруживается острое ишемическое повреждение по данным ДВИ [145, 189, 190]. Эти пациенты находятся в группе высокого риска по развитию тяжелого повторного инсульта [190]. Тем не менее, в настоящее время нет убедительных данных о преимуществе ДВИ перед использованием клинических шкал в диагностике развития инсульта [191]. Риск развития повторного тяжелого инсульта также высок у больных с ТИА и наличием инфаркта на КТ [192].

Возможность визуализации даже очень маленького ишемического очага на DWI особенно актуальна у больных, поступивших в стационар поздно, и у больных с легким неинвалидирующим инсультом, когда клинически затруднительно поставить диагноз [131]. Геморрагический очаг вне острой стадии можно визуализировать только с использованием T2\*-взвешенных изображений МРТ, т.к. на КТ он не визуализируется [144].

## Другие диагностические тесты

### Рекомендации

- Больным с острым инсультом и ТИА рекомендуется проведение раннего клинического обследования, включающего оценку физиологических параметров, а также рутинных анализов крови (**Класс I, Уровень A**)
- Всем пациентам с ТИА и инсультом рекомендовано проведение ряда лабораторных исследований крови (**таблица 5**)
- Рекомендуется проведение ЭКГ в 12 отведениях всем больным с ТИА и острым инсультом. Дополнительно рекомендуется проведение мониторинга ЭКГ у больных с инсультом и ТИА (**Класс I, Уровень A**)
- Больным с инсультом и ТИА рекомендуется проведение холтеровского мониторирования ЭКГ после острейшего периода заболевания при наличии аритмий и неустановленном варианте инсульта (**Класс I, Уровень A**)
- Проведение эхокардиографии рекомендуется только ряду пациентов (**Класс III, Уровень B**)

### Исследование сердца

Патология сердца и изменения на ЭКГ часто встречаются у больных с инсультом [193]. При остром инсульте с поражением коры островка часто выявляются удлинение интервала QT, депрессия ST и инверсия зубца T [194, 195]. Следовательно, всем больным с инсультом и ТИА необходимо проведение ЭКГ в 12 отведениях.

После острого нарушения мозгового кровообращения необходимо рутинное проведение мониторинга сердечной деятельности для выявления серьезных аритмий. Пока еще не установлено, может ли постоянный мониторинг ЭКГ у постели больного заменить холтеровское мониторирование для выявления мерцательной аритмии (МА) при остром инсульте. Холтеровское мониторирование предпочтительнее рутинной ЭКГ для выявления МА с подозрением на эмболический вариант инсульта у больного с синусовым ритмом [196]; тем не менее, проведения ЭКГ в 12-канальном режиме может быть достаточно для выявления МА [197]. Согласно данным недавних систематических обзоров, мерцательная аритмия по результатам холтеровского мониторирования была впервые зарегистрирована у 4,6% больных с недавно перенесенными инсультом и ТИА, независимо от данных

первоначальной ЭКГ и клинического осмотра [198]. Продленный мониторинг, увеличенное время записи событий и сокращенное холтеровское мониторирование у больных с нелакунарным типом инсульта могут увеличить диагностическую ценность [199].

Эхокардиография может выявить множество потенциальных причин инсульта [200], однако существуют противоречия в отношении того, каковы показания и какие разновидности исследования должны применяться у больных с инсультом и ТИА. Трансэзофагальная кардиография является более предпочтительным методом, чем трансторакальное исследование в выявлении кардиальных источников эмболии [201] независимо от возраста [202].

Эхокардиография особенно показана следующим категориям больных:

- С наличием кардиальной патологии в анамнезе, выявленной при объективном исследовании или по данным ЭКГ;
- С подозрением на кардиальный источник эмболии (при церебральных инфарктах в разных сосудистых бассейнах);
- С подозрением на патологию аорты;
- С подозрением на парадоксальную эмболию;
- При неустановленной причине инсульта.

Трансторакальная эхокардиография может быть использована для выявления пристеночных тромбов, особенно в верхушке левого желудочка; это исследование обладает чувствительностью и специфичностью >90% для выявления пристеночных тромбов левого желудочка после инфаркта миокарда [203]. Трансэзофагальная эхокардиография предпочтительнее при исследовании дуги аорты, левого предсердия и межпредсердной перегородки [200]. Этот метод позволяет также стратифицировать риск развития тромбоэмболических осложнений у больных с МА [204].

Роль КТ и МРТ сердца в выявлении источников эмболии у больных с инсультом не была систематически исследована.

## **Анализ крови**

Анализы крови, выполнение которых необходимо при экстренном поступлении больного, указаны в таблице 3. Последовательность проведения анализов зависит от типа инсульта и его вероятной этиологии (таблица 5).

## Первичная профилактика

Целью первичной профилактики является снижение риска развития инсульта среди здорового населения. Относительный риск (ОР), абсолютный риск (АР), вероятность благоприятного исхода (ОШ) и число лиц, нуждающихся в лечении (NNT), чтобы избежать одного серьезного сосудистого события в течение года, а также число лиц, которые должны заболеть, чтобы развилось одно серьезное осложнение в течение года (NNH) представлены для каждого вида вмешательства в таблицах 6–8.

### *Контроль сосудистых факторов риска*

#### Рекомендации

- Необходимо регулярно контролировать уровень артериального давления. Снижения артериального давления рекомендуется достигать путем изменения образа жизни и назначения индивидуальной фармакотерапии (**Класс I, уровень A**) с целью достижения целевого значения 120/80 мм.рт.ст (**Класс IV, GCP**). Для лиц с пороговой артериальной гипертензией (120-139/80-90 мм.рт.ст), застойной сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда, диабетом или хронической почечной недостаточностью показано назначение антигипертензивной терапии (**Класс I, уровень A**)
- Необходимо регулярно контролировать уровень глюкозы крови. Коррекцию уровня глюкозы крови рекомендовано осуществлять изменением образа жизни и назначением индивидуальной фармакотерапии (**Класс IV, уровень C**). Пациентам с сахарным диабетом следует интенсивно снижать артериальное давление (**Класс I, уровень A**) с целью достижения целевых значений ниже 130/80 мм.рт.ст (**Класс IV, уровень C**). По возможности, необходимо назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или антагонистов рецепторов к ангиотензину (**Класс I, уровень A**)
- Необходимо регулярно контролировать уровень холестерина крови. Коррекцию уровня холестерина крови (нижние границы 150 мг/дл; 3,9 ммоль/л) рекомендуется осуществлять изменением образа жизни (**Класс IV, уровень C**) и назначением статинов (**Класс I, уровень A**)
- Рекомендуется отказ от курения (**Класс III, уровень B**)
- Рекомендуется отказ от злоупотребления алкоголем (**Класс III, уровень B**)
- Рекомендуется регулярная физическая активность (**Класс III, уровень B**)

- Рекомендуется соблюдение диеты с ограничением употребления поваренной соли и насыщенных жиров, обогащенной богатыми клетчаткой фруктами и овощами (**Класс III**)
- Лицам, имеющим повышенный индекс массы тела, рекомендуется придерживаться диеты для снижения веса (**Класс III, уровень B**)
- Не рекомендуется дополнительное употребление витаминов с антиоксидантными свойствами (**Класс I, уровень A**)
- Не рекомендуется назначение гормональной заместительной терапии в качестве первичной профилактики инсульта (**Класс I, уровень A**)

Здоровый образ жизни, заключающийся в отказе от курения, низком или нормальном индексе массы тела, умеренном употреблении алкоголя, регулярных физических упражнениях и сбалансированной диете, ассоциирован со снижением риска развития ишемического инсульта (ОР 0,29; 95% ДИ 0.14–0.63)

### **Высокое артериальное давление**

Высокое (>120/80 мм.рт.ст) артериальное давление (АД) непосредственно связано со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и общей летальностью без доказательства какого-либо пороговых величин [206]. Понижение АД существенно снижает риск развития инсульта и сердечных заболеваний в зависимости от степени понижения [207–209]. Уровень АД должен быть снижен до 140/85 мм.рт.ст. или ниже [210]; антигипертензивная терапия должна быть более агрессивной у пациентов с сахарным диабетом (см.далее) [211]. Для достижения вышеуказанных целевых значений АД часто требуется комбинация двух или более гипотензивных препаратов.

Большинство исследований по сравнению эффективности гипотензивных средств разных групп не выявили преимущества какого-либо класса препаратов [207, 208, 212]. Однако, в исследовании LIFE (Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension) было показано, что лозартан предпочтительнее ателолола у пациентов с гипертрофией левого желудочка (NTT в профилактике инсульта 270) [213, 214]. Исследование ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack) показало, что хлорталидон был более эффективным по сравнению с амлодипином и лизиноприлом [215]. Как альтернатива, на начальном и последующем этапах антигипертензивной терапии может быть обоснованным назначение бета-блокаторов [210]. У лиц пожилого возраста необходимо

контролировать изолированную систолическую гипертензию (систолическое артериальное давление >140 мм.рт.ст и диастолическое артериальное давление < 90 мм.рт.ст) [208,216].

### **Сахарный диабет**

В настоящее время нет доказательств того, что обеспечение контроля уровня глюкозы крови приводит к снижению риска развития инсульта [217]. Артериальное давление у пациентов с сахарным диабетом следует поддерживать ниже 130/80 мм.рт.ст [211]. Терапия статинами снижает риск развития серьезных сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт [218-220].

### **Гиперлипидемия**

По данным анализа 26 исследований статинов (всего 95 000 пациентов) риск развития инсульта при их назначении был снижен с 3,4% до 2,7% [221]. В основном это было обусловлено снижением риска нефатальных инсультов с 2,7% до 2,1%. Обзорный анализ включал результаты Heart Protection Study, которое оценивало результаты эффективности статинов при вторичной профилактике [222]; это исследование выявило миопатию у одного дополнительного пациента на 10 000 пролеченных пациентов в год [222]. В настоящее время нет данных, позволяющих предположить, что применение статинов у пациентов с уровнем липопротеинов низкой плотности ниже 150 мг/дл (3,9 ммоль/л) позволяет предотвратить инсульт.

### **Курение**

Обсервационные исследования показали, что курение является независимым фактором риска развития ишемического инсульта [223] у мужчин и женщин [224–228]. Курение супругов может быть ассоциировано с увеличением риска инсульта [229]. Мета-анализ 22 исследований показал, что курение удваивает риск развития ишемического инсульта [230]. У лиц, бросивших курить, риск снижается до 50% [225]. Запрет курения на рабочих местах реализует пользу для здоровья и экономические выгоды [231].

### **Употребление алкоголя**

Злоупотребление алкоголем (>60 г в день) увеличивает риск развития ишемического (ОР 1,69; 95% ДИ 1,34-2,15) и геморрагического (ОР 2,18; 95% ДИ 1,48-3,20) инсульта. Однако, употребление небольших количеств алкоголя (<12 г в день) ассоциировано со снижением риска обоих типов инсульта (ОР 0,83; 95% ДИ 0,75-0,91), ишемического инсульта (ОР 0,80 95% ДИ 0,67-0,96), а умеренное употребление (12–24 г в день) со

снижением риска ишемического инсульта (ОР 0,2 95% ДИ 0,57-0,91) [232]. Употребление красного вина, по сравнению с другими алкогольными напитками, ассоциировано с наименьшим риском инсульта [233]. Злоупотребление алкоголем повышает риск инсульта посредством повышения уровня артериального давления [234].

### **Физическая активность**

Мета-анализ когортных исследований и исследований случай-контроль показал, что у физически активных лиц риск инсульта или смерти ниже, чем у лиц с низкой физической активностью (ОР 0,73; 95% ДИ 0,67-0,79). Также у людей с умеренной физической активностью риск инсульта ниже, чем у физически неактивных лиц (ОР 0,80; 95% ДИ 0,74-0,86) [235]. Эта ассоциация связана с благоприятным влиянием физической активности на массу тела, артериальное давление, уровень холестерина сыворотки крови и толерантность к глюкозе. Физическая активность в свободное от работы время (от 2 до 5 часов в неделю) была независимо ассоциирована со более легкой степенью тяжести инсульта при поступлении и лучшим краткосрочным исходом события [236].

### **Диета**

#### ***Употребление фруктов, овощей и рыбы***

В обсервационных исследованиях было выявлено, что употребление в пищу большого количества фруктов и овощей ассоциировано со сниженным риском развития инсульта по сравнению с их употреблением в незначительном количестве (ОР 0,96 для каждого добавления 2 порций в день; 95% ДИ 0,93-1,00) [237]. Риск ишемического инсульта был ниже у лиц, употреблявших в пищу рыбу, по крайней мере, один раз в месяц (ОР 0,69; 95% ДИ 0,48-0,99) [238]. Употребление в пищу цельных злаков было ассоциировано со снижением сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ 0,79; 95% ДИ 0,73-0,85), но не инсульта [239]. Употребление кальция в составе молочных продуктов было ассоциировано со снижением смертности от инсульта в Японской популяции [240]. Однако в последующих исследованиях не было выявлено взаимосвязи между употреблением жиров или холестерина и риском инсульта у мужчин [241]. В рандомизированном контролируемом исследовании среди женщин не отмечалось снижения частоты развития коронарных событий и инсульта, несмотря на увеличение в рационе питания доли фруктов, овощей и злаков и сокращение на 8,2% употребляемых в пищу жиров [242].

### ***Масса тела***

Повышенный индекс массы тела ( $\geq 25$ ) связан с увеличением риска инсульта у мужчин [243] и у женщин [244], в связи с увеличением частоты артериальной гипертензии и сахарного диабета. Абдоминальное ожирение является риском инсульта у мужчин, но не у женщин [245]. Хотя уменьшение массы тела приводит к снижению артериального давления [246], оно не влечет за собой уменьшения риска развития инсульта [247].

### ***Витамины***

Недостаток витамина Д связан с увеличением риска инсульта [248], однако дополнительный прием кальция и витамина Д не снижает этот риск [249], также как и прием токоферола и бетакаротина [250]. Мета-анализ исследований, оценивающих эффективность дополнительного приема витамина Е, выявил, что его назначение в высоких дозах может увеличивать летальность ( $\geq 400$  МЕ/сут)[251].

Высокий уровень гомоцистеина ассоциирован с увеличенным риском развития инсульта (ОШ 1,19; 95% ДИ 1,05-1,31) [252]. Введение в рацион населения зерновых продуктов, обогащенных фолиевой кислотой, осуществленное Инспекцией по контролю над качеством пищевых и лекарственных продуктов США (US Food and Drug Administration), привело к снижению уровня смертности от инсульта по сравнению с таковым в странах без соответствующей фортификации [253]. Мета-анализ выявил, что дополнительное употребление в пищу фолиевой кислоты может снижать риск инсульта (ОР 0,82; 95% ДИ 0,68-1,00) [254]; при этом более выраженное снижение риска наблюдалось в исследованиях с длительным периодом назначения фолиевой кислоты или с более выраженным эффектом уменьшения уровня гомоцистеина, а также в странах, где не было внедрено употребление обогащенных зерновых продуктов.

### ***Постменопаузальная эстроген-заместительная терапия***

Частота инсульта у женщин в менопаузе возрастает. Однако, в анализе, основанном на 16-летнем наблюдении за 59337 женщинами в постменопаузе, участвующими в Nurses' Health Study, имелась лишь слабая ассоциация между инсультом и замещением эстрогенов [255]. Согласно исследованию HERS II, гормонозамещение у здоровых женщин ассоциируется с увеличенным риском ишемического инсульта [256]. Систематизированный Кокрейновский обзор [257] выявил, что заместительная гормональная терапия связана с

увеличением риска инсульта (ОР 1,44; 95% ДИ 1,10-1,89). В последующем, анализ рандомизированного контролируемого исследования Women's Health Initiative выявил, что риск инсульта возрастает только у женщин, длительно применяющих заместительную гормональную терапию (>5 лет; ОР 1,32; 95% ДИ 1,12-1,56) [258, 259].

## *Антитромботическая терапия*

### Рекомендации

- Женщинам в возрасте 45 лет и старше, не имеющих риска внутримозговых кровоизлияний и заболеваний желудочно-кишечного тракта, рекомендуется назначение малых доз аспирина, хотя эффект очень низкий (**Класс I, уровень A**)
- Рекомендуется назначение малых доз аспирина мужчинам для первичной профилактики инфаркта миокарда, однако риск развития ишемического инсульта у них не снижается (**Класс I, уровень A**)
- Другие антиагрегационные препараты, кроме аспирина, не рекомендуются для первичной профилактики инсульта (**Класс IV, GCP**)
- Назначение аспирина может быть рекомендовано пациентам с неклапанной мерцательной аритмией моложе 65 лет, не имеющим сосудистых факторов риска (**Класс I, уровень A**)
- При отсутствии противопоказаний пациентам с неклапанной мерцательной аритмией в возрасте от 65 до 75 лет, не имеющим сосудистых факторов риска, рекомендуется назначение аспирина или перорального антикоагулянта (МНО 2,0–3,0) (**Класс I, уровень A**)
- При отсутствии противопоказаний рекомендуется назначение перорального антикоагулянта (МНО 2,0–3,0) пациентам с неклапанной мерцательной аритмией старше 75 лет или моложе, но имеющим такие сосудистые факторы риска как высокое артериальное давление, дисфункция левого желудочка или сахарный диабет (**Класс I, уровень A**)
- Пациентам с мерцательной аритмией, которые по тем или иным причинам не могут принимать пероральный антикоагулянт, следует назначить аспирин (**Класс I, уровень A**)
- Пациентам с мерцательной аритмией и механическими протезированными клапанами сердца рекомендуется длительная антикоагулянтная терапия для достижения целевого уровня МНО в зависимости от типа протеза, но не менее 2,0–3,0 (**Класс II, уровень B**)

- Рекомендуется назначение малых доз аспирина пациентам с асимптомным стенозом внутренней сонной артерии (ВСА)>50% для снижения риска сосудистых событий **(Класс II, уровень B)**

### **Лица с низким риском**

В шести крупных рандомизированных исследованиях была проведена оценка эффективности применения аспирина с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых (СС) заболеваний у мужчин и женщин (47293 человек принимали аспирин, 45580 составили контрольную группу), средний возраст больных был 64,4 года [260–265]. Аспирин снижал частоту коронарных и СС эпизодов, но не уменьшал частоту инсульта, смертность в результате СС эпизодов или общую летальность [266]. У женщин аспирин снижал как частоту инсульта в целом (ОШ 0,83 95% ДИ 0,70-9,97), так и частоту ишемического инсульта (ОШ 0,76 95% ДИ 0,63-0,93) [267]. В отдельном 10-летнем исследовании 39875 здоровых женщин в возрасте 45 лет и старше, аспирин снижал как частоту инсульта в целом (ОР 0,83 95% ДИ 0,69-0,99), так и частоту ишемического инсульта (ОР 0,76 95% ДИ 0,63-0,93) и незначительно увеличивал риск развития геморрагического инсульта. При этом применение аспирина не снижало риск фатальных или нефатальных инфарктов миокарда и смерти от сердечно-сосудистых эпизодов [268].

В настоящее время нет данных об опыте применения других антитромбоцитарных препаратов с целью первичной профилактики у лиц с низким риском.

### **Лица, имеющие сосудистые факторы риска**

Систематизированный обзор рандомизированных, плацебо контролируемых исследований аспирина у пациентов с повышенным АД, но без первичного сердечно-сосудистого заболевания выявил, что аспирин не снижает частоту инсультов и сердечно-сосудистых заболеваний в целом [267]. В исследовании CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) было показано, что комбинация клопидогреля и аспирина была менее эффективна, чем изолированное применение аспирина в подгруппе пациентов с множественными сосудистыми факторами риска, но без ишемических эпизодов [269].

### **Атероматоз крупных артерий**

Пациенты с атеросклеротическим поражением артерий имеют повышенный риск инфаркта миокарда, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин. Аспирин снижает частоту инфаркта миокарда у пациентов с асимптомным атеросклерозом сонных артерий [270] и частоту инсульта после операции на каротидной артерии [271].

### **Мерцательная аритмия**

Мерцательная аритмия является значимым независимым фактором риска развития инсульта. Мета-анализ рандомизированных исследований со временем наблюдения за пациентами как минимум 3 месяца показал, что прием антитромбоцитарных препаратов снижает частоту инсульта (ОР 0,78; 95% ДИ 0,65–0,94) у пациентов с неклапанной МА [272]. Варфарин (при условии достижения целевого уровня МНО 2,0–3,0) более эффективно, чем аспирин, снижает частоту инсульта (ОР 0,36; 95% ДИ 0,26–0,51) [272]. Учитывая, что риск развития инсульта у пациентов с МА значительно варьирует, необходима стратификация риска для назначения антикоагулянтов, аспирина или отсутствия необходимости назначения антитромботической терапии [14]. Пероральные антикоагулянты более эффективны у пациентов с МА, имеющих один или более сосудистых факторов риска, таких как системная эмболия в анамнезе, возраст старше 75 лет, повышение артериального давления или снижение функции левого желудочка [14]. Мета-анализ, упомянутый выше, выявил, что риск возникновения крупных внечерепных кровоизлияний был ниже риска развития инсульта [272]. Исследования WASPO (Warfarin vs. Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians) и BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged) показали эффективность и безопасность варфарина у пациентов пожилого возраста. Исследование ACTIVE W (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Ibesartan for prevention of Vascular Events) показало, что назначение комбинации клопидогреля с аспирином менее эффективно, нежели назначение варфарина, и приводит к такой же частоте развития кровотечений [275].

Пациентам с протезированным сердечным клапаном, независимо от наличия мерцательной аритмии, следует назначать длительную терапию антикоагулянтами для достижения целевого уровня МНО в зависимости от типа протеза (биопротезированные клапаны – 2,0–3,0; механические клапаны – 3,0–4,0) [276].

### ***Операции на сонных артериях и ангиопластика***

#### **Рекомендации**

- Операции на сонных артериях не рекомендованы пациентам со значимым асимптомным стенозом (степень стеноза по критериям NASCET 60–99%), за

исключением пациентов, имеющих высокий риск развития инсульта (**Класс I, уровень C**)

- Каротидная ангиопластика, с установкой стента или без, не рекомендована пациентам с асимптомным каротидным стенозом (**Класс IV, GCP**)
- До и после операции пациентам рекомендуется назначать аспирин (**Класс I, уровень A**)

Результаты исследования эффективности операций на сонных артериях у пациентов с асимптомным стенозом показали, что, несмотря на снижение риска развития ипсилатерального инсульта (ОР 0,47–0,54) и инсульта в целом, абсолютное преимущество оперативного лечения мало (около 1% в год) [277–279], тогда как частота интраоперационного инсульта или смерти составляет 3%. Консервативное лечение предпочтительнее для большинства асимптомных лиц; только в центрах с уровнем интраоперационных осложнений 3% и менее рассматривается возможность хирургического вмешательства. Пациенты с высоким риском инсульта (мужчины со стенозом более 80% и ожидаемой продолжительностью жизни более 5 лет) могут быть направлены для оперативного лечения в соответствующие центры [277, 279]. Степень стенозов классифицирована согласно критериям исследования NASCET (дистальный стеноз) [280].

Проведение каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ) эффективно у молодых пациентов, а также у пациентов пожилого возраста, но только мужского пола [277]. Каротидная эндартерэктомия не несет пользы пациентам с окклюзией ВСА, контралатеральной оперируемой артерии [281, 282]. Чем больше степень стеноза, тем выше риск развития ипсилатерального инсульта [281, 283]; КЭАЭ, вероятно, эффективна независимо от степени стеноза в пределах 60–99% [277]. Каротидная эндартерэктомия не приносит пользы пациентам, ожидаемая продолжительность жизни которых составляет менее 5 лет. Пациентам, которым показана операция КЭАЭ, не следует отменять прием аспирина [284]. После операции пациенты должны наблюдаться врачом. В настоящее время нет данных рандомизированных исследований о преимуществе и риске применения каротидной ангиопластики по сравнению с КЭАЭ у пациентов с асимптомными стенозами сонных артерий [285].

## Вторичная профилактика

### Рекомендации

- Рекомендуется регулярный контроль уровня артериального давления. Рекомендуется снижение уровня артериального давления после острейшего периода инсульта, включая пациентов с нормальным уровнем артериального давления (**Класс I, уровень A**).
- Необходимо регулярно контролировать уровень глюкозы крови. Коррекцию уровня глюкозы крови рекомендовано осуществлять изменением образа жизни и назначением индивидуальной фармакотерапии (**Класс IV, GCP**).
- Пациентам с сахарным диабетом 2 типа, которые не нуждаются в использовании инсулина, рекомендуется прием пиоглитазона (**Класс III, уровень B**).
- Рекомендуется терапия статинами у пациентов с некардиоэмболическим инсультом (**Класс I, уровень A**).
- Рекомендуется отказ от курения (**Класс III, уровень C**)
- Рекомендуется отказ от злоупотребления алкоголем (**Класс IV, GCP**)
- Рекомендуется регулярная физическая активность (**Класс IV, GCP**)
- Рекомендуется соблюдение диеты с ограничением употребления поваренной соли и насыщенных жиров, обогащенной богатыми клетчаткой фруктами и овощами (**Класс IV, GCP**)
- Лицам, имеющим повышенный индекс массы тела, рекомендуется придерживаться диеты для снижения веса (**Класс IV, уровень C**)
- Не рекомендуется дополнительное употребление витаминов с антиоксидантными свойствами (**Класс I, уровень A**)
- Не рекомендуется назначение гормональной заместительной терапии в качестве вторичной профилактики инсульта (**Класс I, уровень A**)
- Рекомендуется лечение расстройств дыхания во время сна, таких как синдром сонных апноэ, при помощи постоянного положительного давления в дыхательных путях (**Класс III, уровень GCP**)
- Рекомендуется эндоваскулярное закрытие открытого овального окна у больных с криптогенным инсультом (**Класс IV, GCP**)

### **Повышенное артериальное давление**

В мета-анализе 7 рандомизированных контролируемых исследований было выявлено снижение частоты повторных инсультов после перенесенного инсульта или ТИА (ОШ 0,76;

95% ДИ 0,63–0,92) [286]. Данный мета-анализ включил следующие исследования: PATS (исследование диуретика индапамида), HOPE (рамиприл) and PROGRESS (периндоприл с или без индапамида) [287-290]. Снижение частоты повторных инсультов не зависело от уровня АД и характера перенесенного инсульта [290], следовательно, мониторинг и контроль уровня АД должны проводиться постоянно после инсульта или ТИА. Абсолютные цифры целевого уровня АД и степень его снижения неизвестны и должны быть индивидуализированы, однако положительные результаты достигаются при среднем снижении уровня АД на 10/5 мм.рт.ст., нормальный уровень АД должен быть определен <120/80 мм.рт.ст. [291]. Однако, не следует значительно снижать АД у больных с предполагаемым гемодинамическим инсультом или у больных с билатеральным стенозом сонных артерий. Антагонист рецепторов к ангиотензину эпросартан может быть более эффективным по сравнению с блокатором кальциевых каналов нитрендипином [292].

### **Сахарный диабет**

В проспективное, двойное-слепое рандомизированное исследование PROactive было включено 5238 пациентов с сахарным диабетом 2 типа с анамнезом макрососудистых осложнений, которые получали пиоглитазон или плацебо. Среди больных после перенесенного инсульта (n=486 в группе, получавшей пиоглитазон, n=498 в группе плацебо) была выявлена тенденция к снижению комбинированного показателя смерти и сосудистых событий (PP 0,78; 95% ДИ 0,60–1,02; P=0,067) в группе, получавшей пиоглитазон. При вторичном анализе было выявлено, что прием пиоглитазона снижал частоту фатального или нефатального инсульта (PP 0,53; 95% ДИ 0,34–0,85; P=0,0085) и смерти от сердечно-сосудистых событий, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта (PP 0,72; 95% ДИ 0,52–1,00; P=0,0467) [293].

### **Гиперлипидемия**

В исследовании SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) было показано снижение частоты повторных инсультов при терапии аторвастатином (PP 0,84; 95% ДИ 0,71–0,99) [294], тогда как в Исследовании Защиты Сердца (Heart Protection Study) прием симвастатина снижал частоту сосудистых событий у больных с инсультом в анамнезе, а также уменьшал частоту заболеваемости инсультом у больных с другими типами сосудистых поражений (OP 0,76) [222]. Ни в одном исследовании не оценивалась эффективность терапии статинами при разных типах инсульта, в исследование SPARCL не

включались пациенты с предполагаемым кардиоэмболическим инсультом [222, 294]. В обоих исследованиях отмечалось умеренное увеличение риска развития геморрагического инсульта [222, 294]. Показатель абсолютного снижения риска при терапии статинами был низкий (NNT 112–143 в течение 1 года). Отмена принимаемых статинов в остром периоде инсульта может увеличивать риск смерти или инвалидизации [295].

## **Курение**

Отсутствуют специальные данные по вторичной профилактике. См. раздел по первичной профилактике.

## **Диета**

### ***Избыточная масса тела***

Отсутствуют специальные данные по вторичной профилактике. См. раздел по первичной профилактике. Снижение массы тела после инсульта может приводить к уменьшению уровня АД [246].

## ***Витамины***

В мета-анализе исследований, посвященных первичной и вторичной профилактике, было выявлено, что бета-каротин может увеличивать риск смерти от сердечно-сосудистых событий (ОР 1,10; 95% ДИ 1,03–1,17) событий [296]. Дополнительный прием витамина Е не предупреждает развитие сосудистых событий [297]. Жирорастворимые антиоксидантные добавки могут увеличивать смертность [298].

Витамины, снижающие уровень гомоцистеина (фолаты, В12, В6), не снижают частоту повторного инсульта и могут увеличивать частоту сосудистых событий [299-302], однако в настоящее время проводятся дальнейшие исследования [303].

## **Расстройства дыхания во сне**

Расстройства дыхания во время сна могут являться одновременно как фактором риска, так и следствием инсульта, и связаны с худшим восстановлением и увеличением риска смерти в отдаленном периоде инсульта [304]. Более 50% больных с инсультом страдают нарушениями дыхания во сне, главным образом синдромом обструктивного апноэ во сне (ОАС). Возможен спонтанный регресс данных нарушений после инсульта, однако в ряде случаев необходима терапия. Методом выбора лечения ОАС является поддержание постоянного положительного давления в дыхательных путях. Подача кислорода и другие

способы вентиляции легких могут использоваться при других (например, центральных) расстройствах дыхания во сне.

### **Открытое овальное окно**

В ряде исследований случай – контроль и описаниях отдельных случаев была выявлена связь между наличием открытого овального окна (ООО) и криптогенным инсультом, как у пациентов молодого возраста, так и у пожилых [305, 306]. В двух популяционных исследованиях не было выявлено значимой связи между ООО и инсультом [307, 308]. У больных с изолированным ООО общий риск развития инсульта низкий, однако при сочетании ООО с аневризмой межпредсердной перегородки, Евстахиевым клапаном, сетью Киари, или с инсультом в анамнезе риск повторного инсульта является высоким [309]. У пациентов с ООО и с наличием или без наличия аневризмы межпредсердной перегородки может выполняться эндоваскулярное закрытие ООО [310], что снижает риск повторного инсульта по сравнению с консервативной терапией [311], однако данные рандомизированных контролируемых исследований пока отсутствуют.

### **Постменопаузальная эстроген-заместительная терапия**

Постменопаузальная эстроген-заместительная терапия не предупреждает развития сосудистых событий и может увеличивать степень тяжести инсульта [312].

### **Антитромботическая терапия**

#### ***Рекомендации***

- Пациентам, перенесшим инсульт, рекомендуется прием антитромботической терапии **(Класс I, уровень A)**.
- Больные, которым не показана антикоагулянтная терапия, должны получать антитромбоцитарную терапию **(Класс I, уровень A)**. Рекомендуется назначение комбинации аспирина и дипиридамола, или клопидогреля. В качестве альтернативы возможно использование аспирина или трифлюзала **(Класс I, уровень A)**.
- Комбинация клопидогреля и аспирина не рекомендована для пациентов после недавно перенесенного инсульта, за исключением специальных показаний (например, нестабильная стенокардия, или не-Q-образующий инфаркт миокарда, или недавнее стентирование) с продолжительностью терапии до 9 месяцев **(Класс I, уровень A)**.
- У пациентов, перенесших инсульт на фоне приема антитромбоцитарных препаратов, необходима повторная оценка патофизиологических механизмов и факторов риска инсульта **(Класс IV, GCP)**.

- Терапия оральными антикоагулянтами (МНО 2,0 – 3,0) рекомендована больным после перенесенного ишемического инсульта, связанного с мерцательной аритмией (**Класс I, уровень A**). Прием оральных антикоагулянтов не рекомендован больным с частыми падениями, низкой приверженностью терапии, неконтролируемой эпилепсией, желудочно-кишечными кровотечениями (**Класс III, уровень C**). Пожилой возраст не является противопоказанием для терапии оральными антикоагулянтами (**Класс I, уровень A**).
- Пациенты с кардиоэмболическим инсультом, не связанным с мерцательной аритмией, должны получать оральные антикоагулянты (МНО 2,0 – 3,0) при высоком риске повторного инсульта (**Класс III, уровень C**).
- Антикоагулянтная терапия не рекомендована для пациентов после некардиоэмболического инсульта, за исключением некоторых ситуаций, таких как атерома аорты, фузиформная аневризма основной артерии, диссекция артерий шеи или открытое овальное окно в сочетании с доказанным тромбозом глубоких вен голени или с аневризмой межпредсердной перегородки (**Класс IV, GCP**).
- При наличии противопоказаний к терапии оральными антикоагулянтами рекомендована терапия низкими дозами аспирина в сочетании с дипиридамолом (**Класс IV, GCP**).

### **Антитромбоцитарная терапия**

Антитромбоцитарная терапия уменьшает частоту развития сосудистых событий, включая нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и сосудистую смерть у пациентов, перенесших инсульт или ТИА (ОР 0,78; 95% ДИ 0,76–0,80) [313].

#### ***Аспирин***

Прием аспирина снижает риск сосудистых событий независимо от дозы (от 50 до 1300 мг в сутки) [314-317], хотя высокие дозы (более 150 мг в сутки) увеличивают риск побочных эффектов. У больных с симптомным атеросклерозом интракраниальных артерий прием аспирина так же эффективен, как и терапия оральными антикоагулянтами, и сопровождается меньшими осложнениями [318].

#### ***Клопидогрель***

Клопидогрель незначительно более эффективен по сравнению с аспирином в профилактике сосудистых событий (ОР 0,91; 95% ДИ 0,84–0,97) [319]. Клопидогрель может быть более эффективен у пациентов с высоким сосудистым риском (с инсультом в анамнезе,

атеросклерозом периферических артерий, симптомным поражением коронарных артерий или диабетом) [269].

### ***Дипиридамол***

Эффективность дипиридамола в снижении риска повторных инсультов близка к аспирину [320].

### ***Трифлюзал***

Эффективность трифлюзала в снижении риска повторных инсультов близка к аспирину, однако характерно меньшее количество побочных эффектов [321].

### ***Комбинация дипиридамола и аспирина***

Комбинация аспирина (38 – 300 мг/сутки) и дипиридамола замедленного высвобождения (200 мг дважды в сутки) снижает риск сосудистой смерти, инсульта или инфаркта миокарда по сравнению с аспирином (ОР 0,82; 95% ДИ 0,74-0,91) [320, 322]. Прием дипиридамола может вызывать головную боль, для снижения частоты которой рекомендуется постепенное увеличение дозы [323, 324].

### ***Комбинация клопидогреля и аспирина***

Комбинация клопидогреля и аспирина не снижает риска ишемического инсульта, инфаркта миокарда, сосудистой смерти или частоты повторных госпитализаций по сравнению с приемом одного клопидогреля [325], однако приводит к увеличению частоты жизнеугрожающих и выраженных кровотечений. Подобным образом, в исследовании CHARISMA было выявлено, что комбинация клопидогреля и аспирина не приводит к снижению риска инфаркта миокарда, инсульта, или смерти от сердечно-сосудистых причин по сравнению только с аспирином [269]. У больных с острым коронарным синдромом в течение 12 месяцев, или после коронарного стентирования, комбинация клопидогреля и аспирина снижает риск новых сосудистых событий [326].

### **Оральные антикоагулянты**

Терапия оральными антикоагулянтами после некардиоэмболического ишемического инсульта по эффективности не превосходит терапию аспирином, однако приводит к большему количеству кровотечений [327-329]. Оральные антикоагулянты (МНО 2,0 – 3,0) снижают риск повторного инсульта у пациентов с неклапанной мерцательной аритмией (как

при постоянной, так и при пароксизмальной форме) [330], а также при большинстве других состояний, сопровождающихся кардиальной эмболией. Антикоагулянтную терапию необходимо продолжать длительное время, или как минимум в течение 3 месяцев после кардиоэмболического инсульта, возникшего на фоне острого инфаркта миокарда [331]. Существуют противоречивые мнения о том, когда необходимо начинать терапию антикоагулянтами. После ТИА или малого инсульта терапия должна начинаться немедленно, однако в случае тяжелого инсульта с признаками обширного инфаркта по данным методов нейровизуализации (например, при размере очага поражения более 1/3 бассейна СМА) антикоагулянтную терапию необходимо начинать через несколько недель (вопрос в каждом случае должен решаться индивидуально).

У пациентов с мерцательной аритмией и стабильной ИБС не следует комбинировать оральные антикоагулянты с аспирином [332]. Терапия антикоагулянтами может быть предпочтительной у пациентов с атеромой аорты [333], фузиформной аневризмой основной артерии [334] или диссекцией артерий шеи [335]. В продолжающемся в настоящее время исследовании ARCH проводится сравнение комбинации клопидогреля и аспирина с оральными антикоагулянтами во вторичной профилактике у больных с атеросклеротическим поражением дуги аорты.

### **Повторные сосудистые события на фоне антитромбоцитарной терапии**

Подходы к терапии больных, перенесших повторные сосудистые события на фоне антитромбоцитарной терапии, остаются неясными. Необходим поиск альтернативных причин инсульта и индивидуализированная коррекция факторов риска. Альтернативными терапевтическими стратегиями могут быть: модификация образа жизни, переход на прием другого препарата или комбинация с другим антитромбоцитарным препаратом, терапия оральными антикоагулянтами.

### **Хирургические методы и ангиопластика**

#### **Рекомендации**

- Операция КЭАЭ рекомендована пациентам со стенозами сонных артерий 70 – 99% (**Класс I, уровень A**) и должна выполняться только в центрах с показателем периоперационных осложнений (любой инсульт и смерть) менее 6% (**Класс I, уровень A**).
- Рекомендовано как можно более раннее выполнение КЭАЭ после последнего ишемического события, в идеале в течение первых 2 недель (**Класс II, уровень B**).

- Рекомендовано выполнение операции КЭАЭ для некоторых пациентов со стенозом 50 – 69%; у мужчин с полушарной симптоматикой КЭАЭ может иметь преимущества (**Класс III, уровень C**). Операция КЭАЭ при стенозе 50 – 69% должна выполняться только в центрах с показателем периоперационных осложнений (любой инсульт и смерть) менее 3% (**Класс I, уровень A**).
- Операция КЭАЭ не рекомендована пациентам со стенозами сонных артерий менее 50% (**Класс I, уровень A**).
- Рекомендован прием антитромбоцитарных препаратов как до, так и после операции КЭАЭ (**Класс I, уровень A**).
- Каротидная чрескожная транслюминальная ангиопластика и/или стентирование рекомендована для некоторых пациентов (**Класс I, уровень A**) с тяжелым симптомным стенозом сонных артерий: при наличии противопоказаний для КЭАЭ, при стенозах в хирургически недоступном месте, рестенозе после КЭАЭ, стенозах после лучевой терапии (**Класс IV, GCP**). Пациенты должны получать комбинацию клопидогреля и аспирина непосредственно после стентирования и далее как минимум в течение 1 месяца (**Класс IV, GCP**).
- Эндоваскулярные методы лечения могут использоваться у пациентов с симптомным интракраниальным стенозом (**Класс IV, GCP**).

### **Каротидная эндартерэктомия**

Расчет степени стеноза рекомендуется выполнять согласно критериям исследования NASCET. В исследованиях ECST (European Carotid Surgery Trialists) и NASCET использовались различные методики для расчета степени стеноза, тем не менее, возможен взаимный пересчет данных, полученных в этих исследованиях [336]. Операция КЭАЭ снижает риск повторного инсульта или смерти (ОР 0,52) у пациентов с выраженным ипсилатеральным стенозом внутренней сонной артерии [280, 337, 338]. Существуют также преимущества КЭАЭ у больных с менее выраженными стенозами ипсилатеральных артерий (50 – 69%) [338]. Хирургическое лечение потенциально опасно у пациентов с менее выраженными стенозами (<50%) [338].

Операция КЭАЭ должна выполняться как можно раньше после последнего ишемического события, в идеале в течение первых 2 недель [339]. Методика проведения операции очень важна в профилактике инсульта, наложение заплаты на сонную артерию может уменьшать риск периоперационной окклюзии или повторного стеноза [340].

У пациентов старшего возраста (>75 лет) без органной недостаточности или серьезных заболеваний сердца операция КЭАЭ имеет преимущества [339]. Для женщин с выраженными симптомными стенозами (>70%) необходимо проведение операции КЭАЭ, тогда как при менее выраженной степени стеноза необходима консервативная терапия [341]. Для пациентов с amaurosis fugax, выраженным стенозом сонной артерии и высоким сосудистым риском необходимо решение вопроса о КЭАЭ, при наличии amaurosis fugax и менее выраженных факторах риска преимущество имеет консервативная терапия. Для пациентов с умеренным интракраниальным и выраженным экстракраниальным стенозами необходимо рассмотрение вопроса о КЭАЭ.

Преимущество операции КЭАЭ менее выражено у пациентов с лакунарным инсультом [342]. У больных с лейкоареозом имеется повышенный периоперационный риск [343]. Оклюзия контралатеральной внутренней сонной артерии не является противопоказанием для КЭАЭ, однако увеличивает периоперационный риск. Преимущество операции КЭАЭ является минимальным у пациентов с субокклюзией сонной артерии.

### **Ангиопластика и стентирование сонных артерий**

В ряде исследований было проведено сравнение стентирования сонных артерий (ССА) и операции КЭАЭ во вторичной профилактике инсульта (таблица 9) [344-347]. В исследовании SAPPHERE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) было включено более 70% пациентов с асимптомными стенозами, поэтому данные этого исследования не следует рассматривать в рамках вторичной профилактики [346]. В исследовании CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study) большинству больных в группе эндоваскулярного лечения выполнялась ангиопластика, стентирование проводилось только в 26% случаев [347]. В двух недавно завершившихся исследованиях были получены противоречивые результаты. В частности, в исследовании SPACE (Stent-protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy in symptomatic patients) было выявлено, что частота таких осложнений, как ипсилатеральный инсульт или смерть до 30-го дня в группе ССА составила 6,8%, в группе КЭАЭ – 6,3% (абсолютные различия 0,5%; ДИ –1,9% to +2,9%; P=0,09) [345]. Французское исследование EVA3S (Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis) было прекращено досрочно после включения 527 пациентов по соображениям безопасности. Относительный риск любого инсульта или смерти после ССА, по сравнению с КЭАЭ, составил 2,5% (95% ДИ 1,2–5,1) [344]. Мета-анализ данных исследований показал значительно более высокий риск любого инсульта или смерти в течение 30 дней после ССА

(ОШ 1,41; 95% ДИ 1,07–1,87; P=0,016) по сравнению с КЭАЭ, однако была выявлена значительная гетерогенность данных в этом анализе (P=0,035) [348]. В отдаленном периоде регистрировалось незначительное количество ипсилатеральных инсультов после обоих вмешательств (таблица 9).

## **Стено-окклюзирующие процессы интракраниальных и позвоночных артерий**

### ***Экстра-интракраниальный анастомоз***

Экстра-интракраниальный анастомоз между поверхностной височной и средней мозговой артериями не имеет преимуществ при стенозах или окклюзиях СМА или ВСА в профилактике инсульта [349].

### ***Стентирование при стенозах интракраниальных или позвоночных артерий***

У пациентов с симптомным стенозом интракраниальных артерий  $\geq 50$  % имеется высокий риск повторного инсульта, как при поражении каротидной, так и при поражении вертебрально-базилярной систем (12% после 1 года и 15% после 2 года в бассейне пораженной артерии) [318, 350]. При выраженных стенозах ( $\geq 70$  %) риск значительно более высокий, чем при стенозах меньшей степени выраженности (от 50% до 70%) [350]. Частота повторного инсульта после стентирования достигает 5 – 7% после 1 года и около 8% после 2 года [351, 352], однако частота осложнений, связанных с ангиопластикой или стентированием, может достигать 6% [353-355]. Рандомизированных исследований, сравнивавших ангиопластику и стентирование или комбинацию этих процедур при интракраниальных стенозах, не проводилось. В ряде нерандомизированных испытаний была показана выполнимость и достаточная эффективность интракраниального стентирования, однако сохранялся высокий риск рестеноза [355, 356]. Стентирование экстракраниальных сегментов позвоночных артерий технически осуществимо с небольшим периоперационным риском (как, например, было продемонстрировано в исследовании SSYL VIA), однако с высокой частотой рестенозов [356].

## Базисная терапия инсульта

### Рекомендации

- Рекомендуется проведение мониторинга неврологического статуса, частоты сердечных сокращений, артериального давления, температуры и сатурации кислородом в течение 72 часов у больных с сохраняющимся неврологическим дефицитом (**Класс IV, GCP**)
- Рекомендуется подача кислорода в случае снижения показателя сатурации кислородом ниже 95% (**Класс IV, GCP**)
- Рекомендуется регулярный мониторинг жидкостного и электролитного баланса у пациентов с тяжелым инсультом или с расстройствами глотания (**Класс IV, GCP**)
- Раствор хлорида натрия 0,9% рекомендуется для восполнения водного баланса в течение первых 24 часов от начала инсульта (**Класс IV, GCP**)
- Не рекомендуется рутинное снижение артериального давления в острейшем периоде инсульта (**Класс IV, GCP**)
- Рекомендуется осторожное снижение артериального давления у пациентов с высоким давлением при повторных измерениях (>220/120 мм.рт.ст.), с выраженной сердечной недостаточностью, расслоением аорты или гипертонической энцефалопатией (**Класс IV, GCP**)
- Следует избегать резкого снижения артериального давления (**Класс II, уровень C**)
- Рекомендовано возмещение объема жидкости при низком артериальном давлении, возникшем вследствие гиповолемии или явившимся причиной неврологического ухудшения в остром периоде инсульта (**Класс IV, GCP**)
- Рекомендуется мониторинг уровня глюкозы (**Класс IV, GCP**)
- При уровне гликемии >180 мг/дл (>10 ммоль/л) рекомендуется снижение уровня глюкозы сыворотки крови при помощи инсулина (**Класс IV, GCP**)
- При гипогликемии (<50 мг/дл [ $<2.8$  ммоль/л]) рекомендуется внутривенное введение декстрозы или инфузия 10 – 20% раствора глюкозы (**Класс IV, GCP**)
- Рекомендуется поиск сопутствующей инфекции при повышении температуры тела  $>37,5^{\circ}\text{C}$  (**Класс IV, GCP**)
- Рекомендуется лечение лихорадки (при температуре  $>37,5^{\circ}\text{C}$ ) при помощи парацетамола и физического охлаждения (**Класс III, уровень C**)
- Профилактическое назначение антибиотиков не рекомендуется у иммунокомпетентных пациентов (**Класс II, уровень B**)

Под базисной терапией подразумеваются основные терапевтические стратегии, направленные на стабилизацию состояния тяжело больных пациентов и коррекцию тех нарушений, которые могут осложнить восстановление неврологических функций [2, 106]. Базисная терапия включает поддержание функций дыхания и кровообращения, коррекцию метаболических и волевых нарушений, контроль уровня артериального давления, профилактику и лечение таких состояний, как припадки, венозные тромбозы, дисфагии, аспирационные пневмонии и другие инфекционные осложнения, коррекцию повышенного внутричерепного давления. К сожалению, многие аспекты базисной терапии не были адекватно исследованы в рандомизированных клинических исследованиях.

Общепринятой практикой является активный мониторинг неврологического статуса и таких жизненно важных показателей, как артериальное давление, пульс, уровень глюкозы и температура тела. Для оценки неврологического статуса могут быть использованы такие общепризнанные неврологические шкалы, как Шкала Инсульта NIH [104] или Скандинавская Шкала Инсульта [357]. 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 [119], практиковалось наблюдение и обследование как минимум каждые 4 часа в течение первых 72 часов от начала заболевания.

В клинических исследованиях с использованием длительного дистанционного мониторинга [358, 359] было показано некоторое преимущество в отношении выявления осложнений и уменьшения продолжительности пребывания в отделении, однако клинические исходы были неубедительны. В более интенсивном мониторинге нуждаются определенные группы пациентов, в частности, с расстройствами уровня сознания, прогрессирующим неврологическим дефицитом, или с сопутствующими кардиореспираторными заболеваниями. Тщательный мониторинг также требуется в течение первых 24 часов после тромболитической терапии. Процедуры, требующие инвазивных вмешательств, таких как установка центрального венозного катетера или измерение внутричерепного давления, должны выполняться только у очень узкого контингента больных.

## **Легочная функция и защита дыхательных путей**

Нормальная дыхательная функция с адекватной оксигенацией крови крайне важна в острейшем периоде для защиты ишемизированной ткани мозга. Однако, не доказана эффективность применения подачи кислорода с низкой скоростью в качестве рутинной терапии [360].

Выявление и лечение гипоксии крайне важно и требует индивидуального подхода у пациентов с обширным поражением ствола головного мозга или полушария, эпилептическими припадками или такими осложнениями как пневмония, сердечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии и обострение бронхообструктивных заболеваний. Улучшить оксигенацию обычно удастся при помощи подачи кислорода (2–4 литра) через назальный катетер. Искусственная вентиляция легких крайне необходима у пациентов с тяжелыми дыхательными расстройствами. Перед началом искусственной вентиляции легких должны быть обсуждены следующие вопросы: прогноз заболевания, сопутствующие заболевания, желание самого пациента.

## **Поддержание сердечной деятельности**

Аритмии, особенно мерцательная аритмия, довольно часто встречаются после инсульта; частыми осложнениями также являются сердечная недостаточность, инфаркты миокарда и внезапная смерть [361, 362]. У незначительного количества пациентов с инсультом определяется повышенное содержание уровня тропонина, которое свидетельствует о повреждении миокарда [363]. Всем пациентам при поступлении в стационар необходимо выполнять ЭКГ. Мониторинг сердечной деятельности должен проводиться с целью выявления мерцательной аритмии. Необходимо стремиться к поддержанию оптимального сердечного выброса с поддержанием высоких цифр АД и нормальной частотой сердечных сокращений. Использование инотропной поддержки не является рутинной практикой, но инфузионная терапия обычно используется для коррекции гиповолемии. Повышение сердечного выброса должно приводить к увеличению перфузии головного мозга. Иногда может потребоваться восстановление нормального сердечного ритма с помощью медикаментов, кардиоверсии или водителей ритма.

## **Инфузионная терапия**

Большинство пациентов с инсультом при поступлении в стационар дегидратированы и это может быть связано с плохим исходом заболевания [364]. Несмотря на ограниченную

доказательность клинических исследований, внутривенная инфузионная терапия обычно является частью лечения острого инсульта, особенно у пациентов с риском дегидратации (пациенты с угнетением уровня сознания и нарушением функции глотания). Не рекомендуется использование раствора декстрозы в раннем периоде инсульта в соответствии с опытом ведения гипергликемических состояний [365]. Большая часть исследований не показала положительного влияния внутривенной инфузионной терапии и гемодилюции на исход инсульта [366].

### **Коррекция артериального давления**

Мониторинг и коррекция артериального давления – противоречивая область в ведении пациентов с инсультом. У больных с повышенным или пониженным уровнем артериального давления в первые 24 часа чаще возникает неврологическое ухудшение и неблагоприятный исход [367]. Пониженное артериальное давление в дебюте инсульта встречается редко [368] и может быть результатом обширного инфаркта мозга, сердечной недостаточности, ишемии, гиповолемии или сепсиса. Артериальное давление можно адекватно повысить путем введения кристаллоидных растворов. Пациенты со сниженным сердечным выбросом обычно нуждаются в инотропной поддержке. Тем не менее, клинические исследования по активному повышению пониженного артериального давления у пациентов с острым инсультом не дали положительных результатов.

В систематических обзорах не было получено данных о влиянии различных препаратов, снижающих АД, на клинические исходы [369].

В небольших исследованиях суррогатных маркеров церебрального кровотока при помощи ОФЭКТ было выявлено, что ни периндоприл, ни лозартан не снижают церебральный кровоток при использовании данных препаратов в течение первых 2–7 дней от начала инсульта. Несколько продолжающихся в настоящее время исследований должны ответить на вопрос, может ли снижаться артериальное давление после острого инсульта и сколько следует продолжать гипотензивную терапию после инсульта [371, 372].

При отсутствии доказательной базы, многими специалистами создаются собственные протоколы коррекции высоких цифр АД. В некоторых центрах принято снижение уровня АД в тех ситуациях, когда оно превышает пределы 220 мм.рт.ст. (систолическое) или 120 мм.рт.ст. (диастолическое). Однако в ряде центров принято снижать АД только в случае тяжелой сердечной недостаточности, острой почечной недостаточности, расслоении дуги аорты или злокачественной гипертензии. При использовании тромболитической терапии уровень систолического АД не должен превышать 185 мм.рт.ст. Необходимо избегать использования нифедипина вследствие быстрого снижения уровня АД [373]. В Северной

Америке с гипотензивной целью наиболее часто используются лабеталол и урапидил, иногда рекомендуется использование нитропрусида натрия.

### **Коррекция уровня глюкозы**

Частота гипергликемии достигает 60% у больных с инсультом без диабета в анамнезе [374, 375]. Имеется тесная связь гипергликемии после инсульта с более обширными очагами инфаркта с вовлечением коры и с плохим функциональным исходом [376-378]. Не существует убедительных доказательств того, способна ли активная сахароснижающая терапия улучшить исходы у больных. В крупном рандомизированном исследовании коррекции гликемии при помощи глюкозо-калиево-инсулиновой смеси по сравнению с физиологическим раствором не было выявлено различий по летальности или функциональному исходу у пациентов у умеренной гипергликемией (медиана 137 мг/дл [7,6 ммоль/л]). Данная терапия была достаточно интенсивной и вызывала эпизоды гипогликемии. В настоящее время, рутинное использование инфузий инсулина у больных с умеренной гипергликемией не может быть рекомендовано. Тем не менее, обычной практикой в инсультных отделениях является снижение уровня гликемии, если она превышает 180 мг/дл (10 ммоль/л) [119]. Внутривенное применение физиологического раствора и отказ от использования растворов глюкозы в течение первых 24 часов после инсульта является общепринятой практикой, и обычно приводит к снижению уровня гликемии [365].

Гипогликемия (<50 мг/дл [ $<2,8$  ммоль/л]) может имитировать острый ишемический инсульт, купировать ее необходимо внутривенным болюсным введением раствора декстрозы или инфузией 10 – 20% раствора глюкозы [379].

### **Коррекция температуры тела**

В экспериментальных исследованиях была показана связь гипертермии с увеличением объема очага инфаркта и плохим исходом [380]. Повышение температуры тела возможно при помощи центральных механизмов или в результате сопутствующей инфекции, и связано с неблагоприятным клиническим исходом [381-383]. При повышении температуры тела необходим поиск инфекционного процесса. Исследования с использованием антипиретиков дали неубедительные результаты, использование парацетамола при повышении температуры ( $>37,5^{\circ}\text{C}$ ) является обычной практикой у больных с инсультом.

## Специфическая терапия

### Рекомендации:

- Внутривенное введение тРА (0,9 мг/кг, максимально - 90 мг), с введением 10% дозы болюсом и последующей инфузией в течение 60 минут, рекомендуется в течение 3 часов после начала ишемического инсульта (**Класс I, уровень A**).
- Внутривенное введение тРА может быть так же успешным при остром ишемическом инсульте после 3 часов от начала заболевания (**Класс I, уровень B**), но не рекомендуется для рутинного использования в клинической практике.
- Использование мультимодального визуализационного критерия может быть полезно для отбора пациентов на тромболизис, но не рекомендуется для рутинного использования в клинической практике (**Класс III, уровень C**).
- Перед тромболитической терапией рекомендуется снижение артериального давления, в случае повышения его до 185/110 мм рт ст и выше (**Класс IV, GCP**).
- Внутривенное введение тРА может быть использовано у пациентов с припадками в начале заболевания, если неврологический дефицит связан с острой церебральной ишемией (**Класс IV, GCP**).
- Внутривенное введение тРА также может быть назначено избранным пациентам младше 18 лет и старше 80 лет, хотя это находится за пределами настоящих инструкций к препарату, принятый в Европе (**Класс III, уровень C**).
- В качестве дополнительного метода лечения острой окклюзии СМА в течении 6-ти часового терапевтического окна рекомендуется внутриартериальное лечение (**Класс II, уровень B**).
- Внутриартериальный тромболизис рекомендуется в случае острой базилярной окклюзии у избранных пациентов (**Класс III, уровень B**). Внутривенный тромболизис в случае базилярной окклюзии, является допустимой альтернативой даже после 3х часов (**Класс III, уровень B**).
- Не рекомендуется начинать прием аспирина или другой антитромботической терапии, если планируется проведение тромболитической терапии (**Класс IV, GCP**).
- Использование других антитромбоцитарных препаратов (одиночно или комбинированных) не рекомендуется в лечении острого ишемического инсульта (**Класс III, уровень C**).
- Не рекомендуется назначение ингибиторов гликопротеиновых IIb-IIIa рецепторов (**Класс I, уровень A**).

- У пациентов с острым ишемическим инсультом не рекомендуется раннее назначение нефракционированного, низкомолекулярного гепарина и гепариноидов (**Класс I, уровень A**).
- В настоящее время отсутствуют рекомендации по лечению острого ишемического инсульта при помощи нейропротективных препаратов (**Класс I, уровень A**).

### ***Тромболитическая терапия***

#### **Внутривенное введение тканевого активатора плазминогена.**

Тромболитическая терапия с помощью тРА (0,9 мг/кг массы тела, максимальная доза 90 мг), вводимого в течение 3-х часов после начала инсульта, значительно улучшает исход у пациентов с острым ишемическим инсультом [126]: NNT необходимое для достижения благоприятного клинического исхода после 3-х месяцев равно 7. С другой стороны, в результате исследований ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) и ECASS II не было обнаружено статистически значимого превосходства тРА в отношении первичных конечных точек при терапии в первые 6 часов [384,385]. Исследования тРА, включившие в целом 2889 пациентов, выявили значительное уменьшение числа пациентов с летальным исходом и зависимостью (ОШ 0.83; 95% ДИ 0.73-0.94) [386]. Объединенный анализ индивидуальных данных исследований тРА продемонстрировал, что даже в течении 3-х часового окна, ранее начало лечения приводит к лучшим результатам (0-90 мин: ОШ 2.11; 95% ДИ от 1.33 до 3.55; 90-180 мин: ОШ 1.69; 95% ДИ от 1.09 до 2.62) [387]. Этот анализ предполагает благоприятный результат до 4,5 часов. Продолжающиеся исследования (ECASS III, IST-3) являются дальнейшими исследованиями положительного эффекта тРА за пределами 3-х часового терапевтического окна.

Исследование NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) продемонстрировало, что размеры ранних ишемических изменений (используя оценку ASPECT) не оказывают влияния на лечение в течение 3-х часового терапевтического окна [388]. Однако Европейские регулирующие агентства не рекомендуют лечение тРА у больных с тяжелым инсультом (NIHSS  $\geq 25$ ), при распространенных ранних ишемических изменениях на КТ, или возрасте старше 80 лет (в отличие от рекомендацией США). Тем не менее, обсервационные исследования предполагают, что тРА данный в течение 3-х часов от начала инсульта является безопасным и эффективным у пациентов старше 80 лет [389-391],

что однако требует больше рандомизированных данных. Эффект половой принадлежности на чувствительность к rtPA не является очевидным [392].

Тромболитическая терапия является безопасной и эффективной в госпиталях любого типа, если диагноз поставлен врачом, являющимся специалистом в области инсульта и снимок КТ оценивается опытным специалистом [393-395]. Риск и потенциальная польза rtPA должны обсуждаться всякий раз, когда это возможно, с пациентом и его семьей до того, как лечение будет начато.

Артериальное давление должно быть ниже 185/110 мм рт ст до проведения тромболиза и 24 часа после. Требуется контроль высокого артериального давления [126]. Нарушения протокола связано с повышением уровня смертности [396, 397].

В небольшом рандомизированном исследовании, продолженное ультразвуковое исследование было связано с повышенным уровнем ранней реканализации после rtPA [398]; этот эффект может быть усилен использованием микропузырьков [399]. Впрочем, рандомизированное клиническое исследование было остановлено по неизвестным причинам.

Внутривенное введение rtPA может быть успешным также в случае острого ишемического инсульта после 3-х часов от начала заболевания, но не рекомендуется в рутинной клинической практике. Использование мультимодального визуализационного критерия может быть полезно для избранных пациентов. Несколько крупных исследований предполагают лучшую безопасность и возможно лучшую эффективность у пациентов получавших rtPA после 3х часов на основании дополнительных визуализационных данных [131, 160, 400, 401]. Впрочем, доступные данные о несоответствии, выявляемые с помощью мультимодальных КТ и МРТ, являются слишком ограниченными для ведения тромболиза в рутинной практике (см. также раздел по визуализации) [153].

Пациенты с припадками в начале инсульта исключались из тромболитических исследований в связи с возможным послеприпадочным параличом Тодда. Серии случаев предполагают, что тромболизис может быть использован у пациентов в случае верификации нового ишемического инсульта [389].

Анализ результатов выявил следующие возможные факторы, связанные с повышенным риском осложнений в виде внутримозговых кровоизлияний после использования тРА [402]:

- Повышенный уровень глюкозы
- Диабет в анамнезе
- Выраженные симптомы инсульта
- Пожилой возраст
- Длительный промежуток времени до лечения
- Предшествующий прием аспирина
- Застойная сердечная недостаточность в анамнезе
- Недостаточная активность ингибитора активатора плазминогена
- Нарушение протокола NINDS

Впрочем, не один из этих факторов не перевешивает потенциальную выгоду от лечения тРА.

### **Другие тромболитические препараты для внутривенного введения**

Внутривенное введение стрептокиназы было связано с недопустимым риском кровоизлияний и смерти [403, 404]. Внутривенное назначение десмотеплазы от 3-х до 9-ти часов после острого ишемического инсульта у пациентов, отобранных на основании визуализации области диффузионно-перфузионного несоответствия, было связано с повышенным уровнем реперфузии и лучшими клиническими результатами, по сравнению с плацебо, в двух небольших рандомизированных клинических исследованиях [405, 406]. Эти данные не были подтверждены в фазе III DIAS (Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke)-II исследования, однако планируется продолжение исследований.

### **Внутриартериальный и комбинированный (ВВ+ВА) тромболитический**

Внутриартериальная тромболитическая терапия при ипроксимальной окклюзии СМА с помощью проурокиназы была связана со значительно лучшими результатами в исследовании PROACT II (Pro-urokinase for Acute Ischemic Stroke) [154]. Дополнительные меньшие рандомизированные клинические исследования с проурокиназой (PROACT I) или урокиназой (MELT) и мета анализ PROACT I, PROACT II и MELT показали выгоду

внутриартериальной тромболитической терапией у пациентов с проксимальной окклюзией СМА [407]. Внутриартериальный тромболитизис с rtPA не подтвержден рандомизированными клиническими исследованиями, но данные наблюдений и нерандомизированных сравнений доступны [155, 408].

Уже начато рандомизированное исследование, сравнивающее стандартное внутривенное введение rtPA с комбинированным внутривенным и внутриартериальным введением (IMS3) [409].

Внутриартериальное лечение острой базилярной окклюзии при помощи урокиназы или rtPA было доступно на протяжении более чем 20ти лет, но оно еще не исследовано адекватно рандомизированными клиническими исследованиями [410], хотя обнадеживающие результаты были получены при обсервационных исследованиях [411, 412]. Систематический анализ не выявил значительных различий между внутривенным и внутриартериальным тромболитизисом при базилярной окклюзии [413].

### **Устройства для внутриартериальной реканализации**

Исследование MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Embolism) оценивало устройство для удаления тромба из внутричерепных артерий. Реканализация была достигнута у 48% (68/141) пациентов, у которых устройство использовалось в течении 8 часов после появления симптомов инсульта [414]. Ни для какого реканализационного оборудования не проведено рандомизированных клинических исследований с конечными данными.

### **Антитромбоцитарная терапия**

Результаты двух больших рандомизированных, слепых исследований продемонстрировали эффективность и безопасность аспирина при его назначении в первые 48 часов после перенесенного инсульта [415, 416], в абсолютных цифрах это означало дополнительно 13 выживших и независимых пациентов на каждую 1000 пролеченных больных. Более того, лечение увеличивало отношение шансов благоприятного исхода (OR 1.06; 95% CI 1.01-1.11): у дополнительно 10 пациентов наблюдалось полное восстановление на каждую 1000 пролеченных пациентов. Антиагрегантная терапия приводила к небольшому, но достоверному увеличению количества симптомных внутримозговых кровоизлияний (у дополнительных 2 пациентов на 1000 пролеченных)

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое исследование показало, что аспирин (325 мг), принимаемый однократно с началом терапии в первые 48 часов от ишемического инсульта, и далее ежедневно в течение 5 дней значительно не уменьшал степень тяжести инсульта, по сравнению с плацебо (RR 0.95; 95% CI 0.62-1.45) в группе пациентов с неглубоким парезом [417]. Исследований клопидогреля, дипиридамола, или их комбинации в остром периоде ишемического инсульта не проводилось.

В двойном слепом исследовании II фазы ингибитор гликопротеиновых P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> рецепторов амбиксимаб не продемонстрировал эффективности в отношении благоприятного функционального исхода, определяемого по модифицированной шкале Рэнкина через 3 месяца, по сравнению с плацебо (OR 1.20; 95% CI 0.84-1.70) [418]. Исследование III фазы эффективности и безопасности амбиксимаба было прекращено досрочно после включения 808 пациентов вследствие значительной частоты симптомных или фатальных кровоизлияний в группе, получавшей амбиксимаб, по сравнению с плацебо (5.5% vs. 0.5%; P=0.002). В данном исследовании также не было выявлено эффективности амбиксимаба в отношении функционального исхода инсульта [419].

### **Ранняя антикоагулянтная терапия.**

Эффективность подкожного введения нефракционированного гепарина в низких или средних дозах [415], надропарина [420, 421], сертопарина [422], тинзапарина [423], дальтепарина [424] и внутривенного введения данапароида [425] была не доказана при назначении в первые 24-48 часов от развития инсульта. Улучшению исхода заболевания и снижению частоты повторных инсультов было противопоставлено увеличение частоты геморрагических осложнений. По результатам мета-анализа, включившего результаты 22 исследований, на 1000 пациентов с инсультом, леченных антикоагулянтами, повторные ишемические инсульты развивались у девяти пациентов (OR 0.76; 95% CI 0.65-0.88), внутричерепные гематомы более чем у девяти больных на 1000 (OR 2.52; 95% CI 1.92-3.30) [426]. Однако качество этих исследований было разным. Исследовались в основном нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин, гепариноиды, оральные антикоагулянты и ингибиторы тромбина.

Некоторые исследования оценили взаимоотношение риск-польза при очень раннем назначении нефракционированного гепарина в остром периоде ишемического инсульта. По данным одного исследования, у пациентов с нелакунарным инсультом, которым назначалась антикоагулянтная терапия в первые 3 часа от развития заболевания, был выше индекс

самообслуживания (38.9% vs. 28.6%; P=0.025), смертности (16.8% vs. 21.9%; P=0.189) и симптомных внутримозговых гематом (6.2% vs 1.4%; P=0.008) [427]. По данным исследования RAPID (предотвращение ишемического повреждения мозга при раннем назначении антикоагулянтов) пациенты, которым назначался нефракционированный гепарин, имели меньший процент повторных инсультов и примерно сходный процент серьезных геморрагических осложнений по сравнению с группой, получавшей аспирин [428]. Геморрагические осложнения в группе больных, леченных нефракционированным гепарином, были связаны с неадекватной дозой препарата в плазме. В свете этих результатов эффективность раннего назначения нефракционированного гепарина оспаривается [429, 430].

В клинических исследованиях еще не определена эффективность гепаринотерапии при разных подтипах инсульта. Мета-анализ исследований, включивших только пациентов с кардиоэмболическим инсультом, которым антикоагулянтная терапия назначалась в первые 48 часов от развития симптоматики, выявил недостоверное снижение частоты повторных инсультов, и незначительное снижение смертности и инвалидизации [431]. Несмотря на небольшое количество данных, некоторые специалисты рекомендуют назначение полной дозы гепарина пациентам с кардиальным источником эмболии и высоким риском реэмболии, артериальной диссекцией и высокой степенью стеноза артерий перед оперативным лечением. Противопоказаниями для назначения гепаринотерапии являются: большой объем инфаркта (более 50% бассейна средней мозговой артерии), неконтролируемая артериальная гипертензия и наличие микроциркуляторных нарушений в мозге.

## **Нейропротекция**

Нейропротективной программы, продемонстрировавшей достоверное улучшение исхода заболевания, не существует. Результаты недавних исследований RCTs эффективности ловушек свободных радикалов [432] и сульфата магнезии [433] оказались негативными. Продолжается III фаза рандомизированного плацебо-контролируемого исследования антиоксидантной терапии с использованием мочевой кислоты, назначаемой после системного тромболитика rtPA. II фаза испытания показала безопасность терапии [434]. Мета-анализ результатов исследований выявил умеренную эффективность цитиколина [435]; клинические исследования эффективности этого препарата продолжаются

## Отек мозга и повышенное внутричерепное давление

### Рекомендации

- Хирургическая декомпрессия в течение 48 часов после начала симптомов рекомендуется у пациентов в возрасте до 60 лет с развившимся злокачественным инфарктом СМА (класс I, уровень C)
- Осмотерапия может быть использована для лечения предполагаемого повышенного внутричерепного давления (класс III, уровень C)
- Нет никаких рекомендаций насчет гипотермической терапии у пациентов с инфарктом сопровождающимся объемным эффектом (класс IV, уровень GCP)
- Вентрикулостомия или хирургическая декомпрессия может при больших мозжечковых инфарктах, сдавливающих ствол мозга (класс III, уровень C)

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-м и 5-м днем после начала инсульта, хотя у третьей части пациентов нарастание неврологической симптоматики может отмечаться в течение 24 часов после появления симптоматики [436, 437].

### *Медикаментозное лечение*

Медикаментозное лечение пациентов с большими инфарктами, сопровождающимися объемным эффектом и отеком мозга основывается в основном на данных наблюдения. Базовый подход включает положение головного конца кровати под углом 30 градусов, исключение вредных воздействий, устранение болевых ощущений, правильную оксигенацию и нормализацию температуры тела. Если доступно мониторирование внутричерепного давления (ВЧД), церебральное перфузионное давление должно поддерживаться выше 70 мм рт ст [438]. Внутривенное введение 10%-ного раствора глицерола, (4 x 250 мл 10%-ного глицерола до 30-60 минут), или маннитола (25-50 г каждые 3-6 часов), являются медикаментозным лечением первого выбора, при клинических или рентгенологических признаках злокачественного отека [439, 440]. Гипертонические солевые растворы, вводимые внутривенно, также вероятно эффективны [441]. В качестве заместительных жидкостей следует избегать использования гипотонических и глюкозосодержащих растворов. Дексаметазон и кортикостероиды не приносят пользы [442].

Болюсное введение тиопентала может привести к быстрому и значительному снижению ВЧД и может быть так же использовано для лечения острого криза. Лечение барбитуратами требует мониторинга ВЧД и энцефалографии (ЭЭГ) и тщательного наблюдения за гемодинамикой, так как может наблюдаться падение артериального давления.

## **Гипотермия**

Умеренная гипотермия (а именно, температура мозга между 32 и 33°C) снижает частоту смертельных исходов у пациентов с тяжелыми инфарктами в бассейне СМА, но может вызвать ряд серьезных побочных эффектов включающих резкое повышение ВЧД во время обратного согревания [443, 444]. В небольшом рандомизированном контролируемом исследовании, умеренная гипотермия в сочетании с хирургической декомпрессией привели к лучшим клиническим результатам, чем изолированное хирургическое лечение (P=0.08) [445].

## **Хирургическая декомпрессия**

### **Злокачественный инфаркт в бассейне СМА**

Объединенный анализ 93 пациентов включенных в исследования DECIMAL (decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarcts), DESTINY (decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery) и HAMLET (hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening edema trial) показал, что по сравнению с контрольной группой через год у пациентов в группе декомпрессионной хирургии было больше пациентов с баллом по модифицированной шкале Рэнкина (мшР)  $\leq 4$  или  $\leq 3$  и был более высокий процент выживших (NNTs 2, 4 и 2, соответственно) [446, 447].

Не отмечалось положительной динамики у пациентов перенесших хирургическое лечение в вегетативном состоянии (мшР 5). Критериями включения в данный комбинированный анализ являлись возраст 18-60 лет, балл по шкале NIH  $>15$ , уровня сознания 1 балл или выше при ответе на вопрос 1a по NIHSS, признаки инфаркта СМА на КТ 50% или более, или  $>145$  см<sup>3</sup> по ДВИ, появление симптомов  $<45$  часов (хирургическое лечение  $<48$  часов). Исследование последующих выживаемости и функционального статуса свыше одного года в настоящее время продолжается в исследованиях DECIMAL и DESTINY [447].

Систематический обзор 12 обсервационных ретроспективных исследований выявил в качестве плохого предрасполагающего фактора возраст старше 50 лет. Время

хирургического вмешательства, сторона инфаркта, клинические признаки вклинения и вовлечение других сосудистых территорий не сильно ухудшают конечный результат [448].

### **Инфаркт мозжечка**

Вентрикулостомия и декомпрессивное хирургическое лечение является методом выбора для мозжечковых инфарктов, сопровождающихся объемным эффектом, хотя имеется недостаток рандомизированных контролируемых исследований. В случае супратенториальных инфарктов сопровождающихся объемным эффектом, операция должна проводится перед развитием признаков вклинения. Прогноз среди выживших пациентов может быть весьма благоприятным, даже у пациентов находящихся в коме перед операцией.

## **Предупреждение и лечение осложнений**

### **Рекомендации**

- Для лечения инфекционных осложнений после инсульта рекомендовано использование антибиотиков (**Класс IV, GCP**)
- Профилактическое использование антибиотиков не рекомендовано и левофлоксацин может быть вреден для пациентов с острым инсультом (**Класс II, уровень B**)
- Ранняя регидратация и использование компрессионных чулок рекомендовано для уменьшения риска тромбозов (**Класс IV, GCP**)
- Ранняя мобилизация рекомендована для предотвращения таких осложнений как аспирационная пневмония, тромбозы глубоких вен и пролежни (**Класс IV, GCP**)
- Подкожное введение гепарина или низкомолекулярных гепаринов показано пациентам с высоким риском венозных тромбозов и ТЭЛА (**Класс I, уровень A**)
- Назначение антиконвульсантов рекомендовано для профилактики повторных постинсультных судорожных припадков. Профилактическое использование антиконвульсантов у пациентов, не имевших эпилептических приступов во время развития инсульта, не рекомендовано (**Класс IV, GCP**)
- Оценка степени риска рекомендована у каждого пациента с инсультом (**Класс IV, GCP**)
- Добавки с кальцием/витамином D рекомендованы пациентам после инсульта с риском падений (**Класс II, уровень B**)
- Бисфосфонаты (алендронат, этидронат и ризедронат) рекомендованы женщинам, имевшим переломы (**Класс II, уровень B**)
- Пациентам с недержанием мочи рекомендована консультация специалиста (**Класс III, уровень C**)
- Обязательна оценка функции глотания, однако недостаточно данных, рекомендуемых специфическое лечение таких нарушений (**Класс III, GCP**)
- Питание per os рекомендовано пациентам без дисфагии (**Класс II, уровень B**)
- Ранняя постановка назогастрального зонда (в первые 48 часов) рекомендована пациентам с нарушениями глотания (**Класс II, уровень B**)
- Гастростомия не рекомендована в первые 2 недели после развития инсульта (**Класс II, уровень B**)

## **Аспирация и пневмония**

Бактериальная пневмония является одним из наиболее серьезных осложнений после инсульта [449] и основная причина ее – аспирация [450]. Аспирационные осложнения наиболее часто наблюдаются у пациентов с нарушениями сознания и дисфагиями. Кормление через рот возможно только у пациентов, способных спокойно глотать маленькие порции жидкости и с сохранным кашлевым рефлексом по команде. Постановка назогастрального зонда или гастростомия способны предотвратить аспирационные пневмонии; гипостаз, нарушения кашлевого рефлекса и иммобилизация увеличивают такой риск. Частые изменения положения пациента в кровати и дыхательные упражнения способствуют предотвращению аспирационных пневмоний. Иммуносупрессивное состояние после инсульта также способствует развитию постинсультных инфекций [451, 452]. Профилактическое использование левофлоксацина (500мг/100мл в день в течение 3 дней) не лучше, чем оптимальная профилактика инфекций у пациентов с острым инсультом, и обратно связано с исходом к 90-му дню (OR 0,19; 95% CI 0,04 к 0,87; P=0,03) [453].

## **Тромбозы глубоких вен и ТЭЛА**

Риск тромбозов глубоких вен и ТЭЛА может быть снижен путем ранней гидратации и ранней мобилизации. Использование компрессионных чулок эффективно предотвращает венозные тромбозы у хирургических пациентов, их эффективность у пациентов с инсультом не изучена [454]. У пациентов с инсультом использование низкомолекулярных гепаринов уменьшает риск тромбозов глубоких вен (OR 0.34; 95% CI 0.19-0.59) и ТЭЛА (OR 0.36; 95% CI 0.15-0.87) без увеличения риска интрацеребральных (OR 1.39; 95% CI 0.53-3.67) или экстрацеребральных (OR 1.44; 95% CI 0.13-16) геморрагий. NNT: 7 и 38 для тромбозов глубоких вен и ТЭЛА соответственно, низкие дозы нефракционированного гепарина снижают риск тромбозов (OR 0.17; 95% CI 0.11-0.26), но не влияют на частоту ТЭЛА (OR 0.83, 95% CI 0.53-1.31); риск интрацеребральных геморрагий статистически незначимо увеличивается (OR 1.67; 95% CI 0.97-2.87) [455].

Тем не менее, профилактическое использование подкожно низких доз гепарина (5,000 в/в дважды в день) или низкомолекулярных гепаринов показано пациентам с высоким риском тромбозов глубоких вен и ТЭЛА (особенно в состоянии иммобилизации, ожирения, диабетом, повторным инсультом) [456, 457].

## **Пролежни**

Основная стратегия для профилактики пролежней заключается в частых перемещениях в кровати, рациональном питании и влажной обработке кожи [458]. Кожа пациентов должна содержаться в сухости и чистоте. Для пациентов с высоким риском пролежней должны использоваться водные или воздушные противопролежневые матрасы.

### **Эпилепсия**

Парциальные или вторично-генерализованные припадки могут наблюдаться у пациентов в остром периоде инсульта. Для купирования судорог используются стандартные антиэпилептические препараты. В профилактических целях антиконвульсанты не используются.

### **Психомоторное возбуждение**

Психомоторное возбуждение может быть не только следствием инсульта, но и осложнением лихорадки, колебаний давления или инфекций. Адекватная терапия этого состояния подразумевает использование седативных и антипсихотических препаратов.

### **Падения**

Падения после инсульта наблюдаются более чем у 25% больных и могут случаться в момент развития заболевания [459], во время реабилитационных мероприятий [460] и в отдаленном периоде [461]. Факторы риска падений после инсульта – когнитивное снижение, депрессии, нарушения чувствительности [463, 464]. Около 5% инцидентов заканчиваются серьезными травмами, такими как переломы бедра, которые случаются в 4 раза чаще, чем в сопоставимой возрастной группе без инсульта [467]. Упражнения [469], прием кальция [470], бисфосфоната [471] укрепляют костную ткань и уменьшают опасность переломов у пациентов с инсультом. Протекторы бедра способствуют снижению риска переломов у пациентов из группы высокого риска, однако очевидно снижение мотивации к их использованию у таких больных [472].

### **Инфекции мочеполовой системы**

Серьезной проблемой является возникновение уроинфекций при катетеризации мочевого пузыря [473, 474]. Периодическая катетеризация не снижает риска инфекций. Как только урологическая инфекция диагностирована, необходимо назначение антибиотикотерапии. Профилактического назначения антибиотиков следует избегать в связи с риском формирования бактериальной резистентности.

Нарушения мочеиспускания часто наблюдаются после инсультов, особенно у пожилых, обездвиженных и когнитивно сниженных пациентов [475]. Наблюдения показывают, что нарушения мочеиспускания развиваются у 40 – 60% больных в остром периоде инсульта и у 15% остаются в течение года [476]. Нарушения мочеиспускания – серьезный предиктор плохого функционального восстановления после инсульта. Несомненно, что наблюдение специалиста, правильная оценка нарушений, терпеливый уход со стороны среднего медперсонала в значительной степени помогают справиться с нежелательными симптомами после инсульта [477, 478].

### **Дисфагия и кормление**

Орофарингеальная дисфагия развивается у 50% больных с полушарным ишемическим инсультом [479]. Преобладают явления дисфагии в остром периоде инсульта и снижаются до 15% к концу 3 месяца [480]. Дисфагия ассоциируется с высоким риском медицинских осложнений и увеличивает риск внезапной смерти [479].

Голодание или недостаточное питание приводит к активизации катаболических процессов и отягчает течение острого инсульта. Случаи недостаточного питания («недоедания») варьируют от 7% до 15% в остром периоде [481, 182] и 22% до 35% спустя 2 недели от развития инсульта [483]. Среди пациентов, требующих длительной реабилитации, «недоедание» может достигать 50% [484]. Недостаточное питание является предиктором плохого функционального восстановления [485] и высокой смертности [486, 487]. Рутинные добавки для всех пациентов с инсультом не уменьшают риск осложнений [488]. Неадекватное кормление способствует риску «недоедания» при инсульте.

Для пациентов с дисфагией оптимально энтеральное питание с помощью назогастрального зонда или гастростомии. Исследование раннего (спустя 48 часов от развития инсульта) и отсроченного (спустя 1 неделю) кормления с помощью назогастрального зонда не обнаружило значимой разницы, хотя наблюдалась тенденция к некоторому снижению смертности в ранней группе [488]. Исследование длительного (в течение 30 суток) кормления с помощью назогастрального зонда или гастростомы показало, что использование гастростомии не лучше и даже потенциально более опасно, чем кормление через зонд [488]. Сравнительные исследования кормления через гастростому или назогастральный зонд в течение длительного времени не показали статистически значимых различий [489, 490]. Кроме того использование гастростом не улучшает качество жизни [491,492].

## **Реабилитация**

Даже при наличии оптимального инсультного отделения, включающего возможность проведения тромболитической терапии, менее одного из трех пациентов полностью восстанавливаются после инсульта [387]. Задачей реабилитации является возможность дать людям с ограниченными возможностями достичь и поддержать на оптимальном уровне физические, интеллектуальные, психологические и/или социальные функции [493]. Цели реабилитации могут меняться от минимизации повреждения в начале до более сложных вмешательств разработанных для поддержки активного участия.

## **Требования к реабилитации**

### **Рекомендации**

- Для всех пациентов с инсультом рекомендуется направление в инсультное отделение для получения координированной мультидисциплинарной реабилитации (**Класс I, уровень A**)
- Рекомендуется раннее начало реабилитации (**Класс III, уровень C**)
- Возможна ранняя выписка пациента из инсультного отделения при стабильности медицинских показателей, в случае инсульта легкой или средней степени тяжести, при условии дальнейшего продолжения реабилитации мультидисциплинарной бригадой, в амбулаторных условиях (**Класс I, уровень A**).
- Рекомендуется продолжать реабилитацию в течение первого года после выписки из больницы (**Класс II, уровень A**)
- Рекомендуется увеличивать продолжительность и интенсивность реабилитации (**Класс II, уровень B**)

Ключевой характеристикой отделения для лечения острых нарушений мозгового кровообращения (инсульта) является реабилитация, осуществляемая мультидисциплинарной бригадой [494]. В исследовании Stroke Unit Trialists' Collaboration было показано улучшение выживаемости и функционального исхода у пациентов, пролеченных в отделениях для лечения острых нарушений мозгового кровообращения: дальнейшее наблюдение в течение 5 и 10 лет выявило сохраняющуюся эффективность по сравнению с группой контроля [495][496]. Финансовые и социальные вложения в продолженную госпитализацию немедленно повысили интерес у органов здравоохранения в плане содействия раннего возвращения пациентов в общество. Мультидисциплинарная команда, специализированная

по инсульту, работающая с пациентами, рано выписанными из стационара и включающая (как минимум) сестринскую помощь, ЛФК и эрготерапию, может значительно уменьшить количество койко-дней для отдельных больных с легкими или умеренными повреждениями [497][498]. Однако, требуется специализированная служба для работы с выписанными пациентами; смертность значительно увеличивается при ранней выписке, если пациент остается под обычным амбулаторным наблюдением [499].

Мета анализ показал, что продолжение реабилитации в течение 1 года после инсульта снижает риск функциональных ухудшений и улучшает активность в повседневной жизни [500]. Вмешательства, включающие эрготерапию, ЛФК и мультидисциплинарный подход, могут создать оптимальную модель данной службы.

### **Начало, продолжительность и интенсивность реабилитации**

Оптимальное время начала реабилитации не известно. Сторонники ранней терапии ссылаясь на данные функциональной нейровизуализации [501] и исследования на животных [502,503], считают ранний период инсульта наиболее важным для начала реабилитации. Раннее начало реабилитации является ключевым компонентом в отделении для лечения острых нарушений мозгового кровообращения [61], однако нет согласованности в определении «ранней терапии». Исследования, сравнивающие раннее и позднее начало реабилитации показали улучшение прогноза, если терапия начата в пределах 20-30 дней [504, 505]. Множественные непосредственные осложнения инсульта (тромбоз глубоких вен, пролежни, формирование контрактур, задержка стула и гипостатическая пневмония) связаны с недостаточной подвижностью [506], и соответственно мобилизация является фундаментальным компонентом ранней реабилитации. Оптимальное время начала первой мобилизации не ясно, она видимо она хорошо переносится в течение первых нескольких дней [507]. Предварительные результаты продолжающегося исследования AVERT по реабилитации в течение первых 24 часов, показали, что немедленное начало ЛФК хорошо переносится и не увеличивает количество осложнений [508].

Имеются несколько исследований по проведению реабилитации свыше одного года после инсульта с недостаточно убедительными данными для составления рекомендаций касательно этой фазы [509].

Большая интенсивность реабилитации, особенно время, затраченное на активность в повседневной жизни (ADL), связано с лучшими функциональными результатами [510,511]. Систематическое изучение реабилитационной терапии, направленное на улучшение функционирования руки так же предполагает дозо-зависимые отношения, хотя гетерогенность включаемых исследований нивелируется формализованными измерениями

размера эффекта [512]. Наилучшие результаты отмечались в исследованиях с упражнениями на нижних конечностях и базовых тренировках ADL.

Организация качества помощи может быть значительно более важной, чем абсолютное время проведения терапии [523]. При сравнении специализированной инсультной мультидисциплинарной бригады и обычной реабилитационной бригады, основанной на работе в отделении, специализированная бригада достигает лучших результатов со значительно меньшим количеством часов терапии (514).

## **Элементы реабилитации**

### **Рекомендации:**

- Рекомендуются лечебная физкультура, однако оптимальный способ терапии не ясен **(Класс I, уровень A)**
- Эрготерапия рекомендована, но оптимальный способ терапии не ясен **(Класс I, уровень A)**
- Хотя рекомендуется оценка коммуникативного дефекта, но нет убедительных данных для рекомендации специфического лечения **(Класс III, GCP)**
- Рекомендуется обеспечивать информацией пациентов и людей, ухаживающих за ними, но доказательная база не подтверждает использование службы связи касающейся инсульта для всех пациентов **(Класс II, уровень B)**
- Реабилитация показана для всех пациентов с инсультом, но доказательная база недостаточна по выбору методов подходящей терапии для самых тяжелых пациентов **(Класс II, уровень B)**
- Хотя оценка когнитивных нарушений желательна, но нет достаточных данных для рекомендации специфического лечения **(Класс I, уровень A)**.
- Рекомендуется наблюдение пациентов для выявления депрессии в течение нахождения в стационаре и после выписки **(Класс I, уровень B)**
- Медикаментозная и немедикаментозная терапия рекомендуются для улучшения настроения **(Класс 1, уровень A)**
- Лекарственная терапия может использоваться для лечения постинсультной эмоциональной лабильности **(Класс I уровень B)**
- У некоторых пациентов для лечения постинсультных невропатических болей показано применение трициклических антидепрессантов **(Класс III, уровень B)**.
- Ботулотоксин может быть использован для лечения постинсультной спастичности, однако функциональная польза не очевидна **(Класс III, уровень B)**.

Результаты исследований по инсультным отделениям показали преимущества специализированной инсультной мультидисциплинарной бригады [515]. Состав этой команды формально не расписан, но обычно в состав входит врач-специалист по инсульту, медсестринский штат, врач ЛФК, эрготерапевт, логопед.

### **Лечебная физкультура**

Оптимальные методики лечебной физкультуры для постинсультной реабилитации неясны [516, 517], но существуют некоторые доказательства в поддержку специфических воздействий. Некоторые исследования показали, что сила может быть улучшена при использовании дозо-зависимых методик, без повышения спастичности [512]. Функциональная электростимуляция может повышать мышечную силу, но ее эффективность в клиническом исходе не уточнена.

Систематический обзор не выявил эффективности тренировок на тредмиле для улучшения ходьбы [519]. Электромеханический гейт-тренинг в комбинации с физическими упражнениями может быть более эффективным, чем просто физкультура [520]. Имеются недостаточные данные для широкого внедрения данного аппарата и сопутствующего оборудования [521].

Кардиоваскулярная тренировка может отрицательно влиять на течение восстановительного периода инсульта. Физическая нестабильность ухудшает активную реабилитацию и является предиктором риска для дальнейшего исхода [522]. Мета-анализ показал, что аэробная нагрузка может улучшать способность к тренировкам у лиц с легкими или средней тяжести постинсультным дефицитом [469].

Принудительно индуцированная двигательная терапия включает упражнения направленные на паретичную конечность с ограничением подвижности здоровой конечности. Исследование EXITE выявило позитивные результаты данного метода через 3-9 месяцев после инсульта у группы со стабильными показателями, с сохранением позитивных результатов для руки в течение 1 года [523].

### **Эрготерапия**

Систематический обзор 9-ти исследований, сравнивающих применение эрготерапии в составе терапии ADL с обычным ведением больных, показал улучшение функционального исхода заболевания у группы больных с эрготерапией [524]. Нет достаточных данных, что бы сделать выводы об оптимальной модели проведения эрготерапии (ЭТ).

Мета-анализ исследований, включающих применение ЭТ, показывает улучшение уровня ADL. Наилучшие результаты показаны при лечении пожилых пациентов и использовании

целенаправленных вмешательств [525]. Специфическая эрготерапия основанная на повреждении не приводит к улучшению ADL. Исследования по проведению ЭТ для ухода в амбулаторных условиях показали снижение функциональных отклонений у группы больных с активным вмешательством [526]. Не существует данных, полученных в результате контролируемых исследований, свидетельствующих об эффективности ЭТ спустя год после перенесенного инсульта.

### **Логопедическая терапия**

Логопедическая терапия может оптимизировать безопасность глотания, способствовать восстановлению навыков коммуникации. В 2 исследованиях с правильной логопедической терапией дисфагии было показано отсутствие разницы по сравнению с обычным лечением. [527]. Исследование, сравнивавшее простые письменные инструкции по коррекции афазии и дизартрии, не выявило различий между группами [528].

Афазия и дизартрия – частые симптомы, возникающие вследствие инсульта и влияющие на качество жизни [529]. Систематический обзор проводимой логопедической терапии при дизартрии в условиях не прогрессирующего повреждения головного мозга не выявил качественной доказательной базы для пользы данной терапии [530]. Так же в систематическом обзоре по логопедической терапии при афазии не было представлено качественных доказательств эффективности формальных или неформальных методик [531]. Данные исследования проводились на популяционной основе со средним началом терапии через 3 месяца после инсульта, в них отсутствует информация о реабилитации в острой фазе заболевания. В 2 мета-анализах с более слабым дизайном было показано, что улучшение речевой функции наступает при раннем начале логопедической терапии [534,535]. Существуют ограниченные доказательства эффективности принудительно-индуцированной терапии у пациентов с афазией [534,535].

### **Информационное обеспечение**

Недавний систематический обзор, сравнивающий специальную справочную службу с обычным ведением не нашел доказательств улучшения ADL, состояния здоровья больного или здоровья обслуживающего персонала [536].

Неадекватное представление информации является предиктором плохого качества жизни пациента с инсультом и его семьи [537]. Имеются доказательства, что предоставление информации в группах во время учебных сессий улучшают знания более эффективно, чем предоставление информации в индивидуальном порядке [538]. По мере того как пациент в своем лечении переходит от госпитальной реабилитации к амбулаторной, вовлечение в

реабилитацию ухаживающих за пациентом людей становится очень важным. Правильное обучение ухаживающих основным навыкам ухода снижает затраты на персонал и повышает качество жизни пациента [539].

### **Другие специалисты**

В зависимости от потребностей пациента, другие специалисты могут быть включены в лечение, например диетологи, ортопеды, социальные работники. Несмотря на то, что включение данных групп специалистов доказательно не обосновано, некоторые авторы считают, что формирования такого штата может «обогащать среду» и поощрять реабилитационную активность вне периода формальной терапии [540].

### **Когнитивные расстройства**

Когнитивные нарушения часто сопутствуют течению инсульта и влияют на качество жизни. В настоящее время нет достаточных доказательств касательно специфической реабилитации памяти [541]. Упражнения, направленные на восстановление дефицита внимания, не привели к значительным положительным результатам, влияющим на улучшение клинической картины и качества показателя ALD [542]. Упражнения, направленные на анозогнозию (пространственное пренебрежение) улучшают течение заболевания, но эффективность для ADL не была продемонстрирована [543]. Несколько исследований оценивали эффективность упражнений, направленных на визуальные расстройства и апраксию, но не было сделано специфических выводов [544].

### **Сексуальная функция**

Сексуальная функция может страдать после инсульта. Физический дефицит и сопутствующая сосудистая патология могут дополняться побочными эффектами проводимой терапии [545]. Это делает желательным обсуждение сексуальных и интимных проблем с пациентами [546]. Поддержка и предоставление информации пациентам очень важно: многие пациенты напрасно боятся, что активная сексуальная жизнь может привести к возникновению повторных инсультов [547].

### **Осложнения, возникающие при реабилитации**

Реабилитация может быть скомпрометирована осложнениями, которые могут являться мощными предикторами плохого функционального восстановления и смертности больных. Общие осложнения, возникающие у пациентов в стационаре на реабилитации,

включают депрессию, боль в плече, падения, нарушения мочеиспускания и аспирационную пневмонию [548]. Некоторые из них обсуждены в разделе «Профилактика осложнений».

### **Постинсультная депрессия.**

Постинсультная депрессия ассоциирована с недостаточной реабилитацией и плохим исходом [549,550]. В клинической практике, только у меньшинства пациентов с депрессией устанавливается диагноз и еще меньшая часть из них лечится [551]. Депрессия выявляется у 33% выживших пациентов, по сравнению с 13% соответствующими по половозрастным признакам контрольной группы [552], но точной оценки заболеваемости депрессиями у пациентов с инсультом не проводилось [550]. Предикторами постинсультной депрессии в процессе реабилитации являются ухудшение физического дефицита, когнитивные нарушения и нарастание тяжести инсульта [550]. Нет договоренности в выборе оптимального метода скрининга и диагностики постинсультной депрессии. Стандартные методы диагностики депрессии могут быть неточными для пациентов с афазией и когнитивными нарушениями [553,554].

Антидепрессанты, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и гетероциклические антидепрессанты, могут улучшить настроение после инсульта [555,556], но нет сведений, что данные препараты могут вызвать полную ремиссию большого депрессивного эпизода или профилактировать развитие депрессии. СИОЗС более переносимы, чем гетероциклические антидепрессанты [557]. Нет достаточных сведений для рекомендации психотерапии для лечения и профилактики постинсультной депрессии [558], хотя данная терапия может улучшать настроение. Имеется недостаточно веских данных, доказывающих эффективность психотерапии для лечения или профилактики постинсультной депрессии [558] хотя подобная терапия может улучшить настроение. Имеется недостаток твердых доказательств эффекта лечения постинсультной депрессии на реабилитацию или функциональное восстановление. Эмоциональная лабильность является травмирующим фактором для пациентов и окружающих, СИОЗС могут уменьшать эмоциональные проявления, однако влияние их на качество жизни остается неясным [559].

### **Боль и спастичность.**

Постинсультная боль в плече встречается часто [560], особенно у пациентов с двигательным дефицитом в руке и плохим функциональным статусом, и ассоциируется с плохими исходом [561]. Для профилактики могут быть использованы пассивные движения

[561]. Электрическая стимуляция часто используется в терапии, но ее эффективность не доказана [562]. В Кохрейновском систематизированном не обнаружено достаточно сведений для рекомендации ортезов при сублюксации плечевого сустава [563].

Ламотриждин и габапентин могут использоваться при невропатической боли [564]. Они хорошо переносятся, однако побочным эффектом может быть влияние на когнитивную функцию. Спастичность в восстановительном периоде может негативно воздействовать на ADL и ухудшать качество жизни [565]. ЛФК, лечение положением, релаксирующая терапия, шинирование используется повсеместно, но доказательная база недостаточна [566]. Доказано, что фармакотерапия ботулотоксином эффективно снижает тонус мышц в руках и ногах, но функциональная польза менее хорошо изучена [567-569]. Оральные препараты применяются ограничено из-за побочных эффектов [570].

### **Приемлемость реабилитации.**

Важным предиктором реабилитационного исхода является степень тяжести инсульта [549]. Преинсультные заболевания также имеют важное значение для исхода реабилитации [571]. Другие факторы, такие как пол [572], этиология инсульта [573], возраст [574] и локализация повреждения [575], исследовались как потенциальные предикторы исхода реабилитации, однако нет достаточных доказательств, что эти немодифицируемые факторы оказывают влияние на реабилитацию [576]. Направление в специализированное отделение для лечения больных с инсультом улучшает исход любого инсульта независимо от возраста, пола и тяжести заболевания [61].

Отказ от реабилитации, основанный на преинсультной зависимости больного в помощи, является спорным вопросом [577, 578]. Пациенты с наиболее серьезными когнитивными и физическими нарушениями исключаются из большинства реабилитационных исследований, и, следовательно, необходимо внимательно относиться к экстраполяции результатов на данную группу больных [579]. Ограниченные данные свидетельствуют, что активная реабилитация помогает пациентам с тяжелой патологией вернуться домой [580,581]. Для тех пациентов, у которых не возможно проведение активной реабилитации, рекомендовано выполнение пассивных движений с целью профилактики контрактур и компрессионных болей [2].

## Приложение

### ESO (EUSI) Recommendation Writing Committee

Chair: Werner Hacke, Heidelberg, Germany

Co-Chairs: Marie-Germaine Bousser, Paris, France; Gary Ford, Newcastle, UK

#### *Education, Referral and Emergency room*

Co-Chairs: Michael Brainin, Krems, Austria; José Ferro, Lisbon, Portugal

Members: Charlotte Cordonnier, Lille, France; Heinrich P. Mattle, Bern, Switzerland; Keith Muir, Glasgow, UK; Peter D. Schellinger, Erlangen, Germany

Substantial assistance received from: Isabel Henriques, Lisbon, Portugal

#### *Stroke Units*

Co-Chairs: Hans-Christoph Diener, Essen, Germany; Peter Langhorne, Glasgow, UK

Members: Antony Davalos, Barcelona, Spain; Gary Ford, Newcastle, UK Veronika Skvortsova, Moscow, Russia

#### *Imaging and Diagnostics*

Co-Chairs: Michael Hennerici, Mannheim, Germany; Markku Kaste, Helsinki, Finland

Members: Hugh S. Markus, London, UK; E. Bernd Ringelstein, Münster, Germany; Rüdiger von Kummer, Dresden, Germany; Joanna Wardlaw, Edinburgh, UK

Substantial assistance received from: Dr. Oliver Müller, Heidelberg, Germany

#### *Prevention*

Co-Chairs: Philip Bath, Nottingham, UK; Didier Leys, Lille, France

Members: Álvaro Cervera, Barcelona, Spain; László Csiba, Debrecen, Hungary; Jan Lodder, Maastricht, The Netherlands; Nils Gunnar Wahlgren, Stockholm, Sweden

#### *General Treatment*

Co-Chairs: Christoph Diener, Essen, Germany; Peter Langhorne, Glasgow, UK

Members: Antony Davalos, Barcelona, Spain; Gary Ford, Newcastle, UK; Veronika Skvortsova, Moscow, Russia

#### *Acute Treatment and Treatment of Complications*

Co-Chairs: Angel Chamorro, Barcelona, Spain; Bo Norrving, Lund, Sweden

Members: Valerica Caso, Perugia, Italy; Jean-Louis Mas, Paris, France; Victor Obach, Barcelona, Spain; Peter A. Ringleb, Heidelberg, Germany; Lars Thomassen, Bergen, Norway

#### *Rehabilitation*

Co-Chairs: Kennedy Lees, Glasgow, UK; Danilo Toni, Rome, Italy

Members: Stefano Paolucci, Rome, Italy; Juhani Sivenius, Kuopio, Finland; Katharina Stibrant Sunnerhagen, Göteborg, Sweden; Marion F. Walker, Nottingham, UK

Substantial assistance received from: Dr. Yvonne Teuschl, Dr. Isabel Henriques, Dr. Terence Quinn

## Таблицы

**Таблица 1. Классификация класса доказательности для диагностических и лечебных вмешательств (из [582])**

	Классификация класса доказательности для диагностических процедур	Классификация класса доказательности для лечебных вмешательств intervention
Класс I	Проспективное исследование большой группы лиц с заподозренным состоянием, используя «золотой стандарт» для подтверждения состояния, где тест использовался в слепой оценке и дающее возможность оценки подходящих тестов при диагностической точности	Проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование с необходимой мощностью со скрытой оценкой исходов в репрезентативной популяции или систематический обзор проспективных рандомизированных исследований со скрытой оценкой исходов в репрезентативной популяции. Необходимы следующие критерии: А. Рандомизация Б. Четко сформулированная первичная точка исследования В. Четко сформулированные критерии включения и исключения Г. Адекватное определение количества выбывших из исследования Д. Соответствующие базисные характеристики среди групп лечения а.
Класс II	Проспективное исследование небольшой группы лиц с заподозренным заболеванием или хорошо-спланированное ретроспективное исследование большой группы лиц с установленным состоянием (при помощи «золотого стандарта») сравнительно с большой группой контроля, где тест использовался в слепой оценке и доющее возможность оценки подходящих тестов при диагностической точности	Проспективное когортное исследование в репрезентативной популяции со скрытой оценкой исходов или рандомизированное, контролируемое исследование в репрезентативной популяции
Класс III	Доказательства, полученные в ретроспективном анализе у больных с установленным диагнозом	Все другие контролируемые исследования в репрезентативной популяции с независимой оценкой исходов
Класс IV	Доказательства, полученные в неконтролируемых исследованиях, сериях случаев или мнение экспертов	Доказательства, полученные в неконтролируемых исследованиях, сериях случаев или мнение экспертов

**Таблица 2: Определение уровня рекомендаций (из [582])**

Уровень А	Установленный как полезный/предиктивный или не как полезный/предиктивный для диагностических вмешательств или установленный как эффективный, неэффективный или опасный для лечебных вмешательств; требуется как минимум одно исследование Класса I или как минимум 2 исследования Класса II
Уровень В	Установленный как полезный/предиктивный или не как полезный/предиктивный для диагностических вмешательств или установленный как эффективный, неэффективный или опасный для лечебных вмешательств; требуется как минимум одно исследование Класса II или как минимум 2 исследования Класса III
Уровень С	Установленный как полезный/предиктивный или не как полезный/предиктивный для диагностических вмешательств или установленный как эффективный, неэффективный или опасный для лечебных вмешательств; требуется как минимум 2 исследования Класса III
Данные Качественной Клинической практики, Good Clinical Practice (GCP)	Рекомендации из практики, основанные на опыте разработчиков рекомендаций. Обычно основаны на исследованиях Класса IV

**Таблица 3. Экстренные диагностические тесты при остром церебральном инсульте**

<b>Для всех пациентов</b>
1. Нейровизуализация: КТ или МРТ
2. ЭКГ
3. Лабораторные тесты: развернутый общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, определение ПВ, МНО, АЧТВ, электролитный состав, уровень гликемии. СРБ и СОЭ. Биохимический анализ крови.
<b>По показаниям</b>
4. Экстра и транскраниальное дуплексное и доплерографическое сканирование
5. МР или КТ-ангиография
6. Диффузионно-перфузионная МРТ или перфузионная КТ
7. ЭхоКГ (трансторакальная или чрезпищеводная)
8. Рентгенография легких

9. Уровень сатурации и газы артериальной крови
10. Люмбальная пункция
11. ЭЭГ
12. Токсикологический скрининг

Таблица 4. Рекомендуемое оснащение для инсультных центров

<b>Первичный инсультный центр</b>	<b>Многопрофильный инсультный центр</b>
Имеет в наличии КТ томограф 24-часа в сутки	MPT / МР-ангиография / КТ-ангиография
Установленный порядок диагностических и лечебных процедур при инсульте, включая интравенозный тромболизис (rtPA) 24/7	ТОЕ
Взаимодействие неврологов, терапевтов и реабилитологов	Церебральная ангиография
Специально подготовленный средний медицинский персонал	Транскраниальная доплерография
Ранняя мультидисциплинарная реабилитация в остром периоде инсульта, включающая занятия логопеда, эрготерапию и психотерапию	Экстракраниальное и интракраниальное дуплексное сканирование
Допплерография экстракраниальных артерий в течение 24-часов с момента поступления	Специализированная нейрорадиологическая, нейрохирургическая и сосудистая хирургические бригады, включая возможности телемедицины
Трансторакальная эхокардиография	Сосудистая (каротидная) хирургия
Лабораторные тесты, включая исследование гемокоагуляции	Ангиопластика и стентирование
Мониторирование кровяного давления, ЭКГ, сатурации кислорода, уровня глюкозы крови, температуры тела	Автоматическое мониторирование пульсоксиметрии, кровяного давления
Прикроватные ЭКГ мониторы	Реабилитационные мероприятия, включая сотрудничество с другими реабилитационными центрами

**Таблица 5:** Необходимые лабораторные тесты, в зависимости от типа инсульта и предположительной его причины

Всем пациентам	Развернутый общий анализ крови, электролиты, глюкоза, липиды, креатинин, КФК
Тромбоз церебральных вен, гиперкоагулопатия	Скрининг на тромбофилию, АТШ, Факторы 2, 5, фактор 8, мутации этих факторов, протеины С и S, антифосфолипидные антитела, d-димер, гомоцистеин
Геморрагические проявления	МНО, АЧТВ, фибриноген, и т.д..
Васкулиты или системные заболевания	Анализ спинномозговой жидкости, анализ аутоантител, тесты на ВИЧ, сифилис, боррелиоз, туберкулез и т.д. Посев крови
Подозрение на генетическую патологию: митохондриальные нарушения (MELAS), CADASIL, серповидно-клеточная анемия, болезнь Фабри, множественная кавернома и т.д..	Генетические тесты

**Таблица 6:** Количество нуждающихся в лечении (NNT) для предотвращения 1 инсульта в год у пациентов, перенесших операцию по поводу стеноза внутренней сонной артерии; степень стеноза рассчитана по методу NASCET (модификация по [583] and [339])

Поражение	NNT для того чтобы предотвратить 1 инсульт в год
Асимптомное (60–99%)	85
Симптомное (70–99%)	27
Симптомное (50–69%)	75
Симптомное (>50%) у мужчин	45
Симптомное (>50%) у женщин	180
Симптомное (>50%) > 75 лет	25
Симптомное (>50%) < 65 лет	90
Симптомное (>50%) < 2 недель после событий	25
Симптомное (>50%) > 12 недель после события	625
Симптомное (≤50%)	Нет пользы

**Таблица 7:** Относительное снижение риска (ОСР), абсолютное снижение риска (АСР) и количество нуждающихся в лечении (NNT) для того, чтобы предотвратить 1 крупное сосудистое событие в год у пациентов при антитромботической терапии (модификация по [319, 322, 583])

Заболевание	Лечение	ОСР %	АСР % за год	NNT чтобы предотвратить 1 событие в год
Некардиоэмболический ишемический инсульт или ТИА	аспирин / плацебо	13	1.0	100
	аспирин +дипиридамола/ плацебо	28	1.9	53
	аспирин + дипиридамола / аспирин	18	1.0	104
	клопидогрель / плацебо	23	1.6	62
	клопидогрель / аспирин	10	0.6	166
Мерцательная аритмия (первичная профилактика)	варфарин / плацебо	62	2.7	37
	аспирин / плацебо	22	1.5	67
Мерцательная аритмия (вторичная профилактика)	варфарин / плацебо	67	8	13
	аспирин / плацебо	21	2.5	40

**Таблица 8:** Относительное снижение риска (ОСР), абсолютное снижение риска (АСР) и количества нуждающихся в лечении (NNT) для того, чтобы предотвратить 1 крупное сосудистое событие в год у пациентов при модификации факторов риска (модификация по [288, 290, 294, 583])

Клиническое состояние	Лечение	ОСР %	АСР % за год	NNT для того чтобы предотвратить 1 инсульт в год
Население в целом с повышенным артериальным давлением	Антигипертензивные препараты	42	0.4	250
Население в целом с повышенным сосудистым риском	Ингибиторы АПФ	22	0.65	154
После инсульта/ТИА с повышенным артериальным давлением	Антигипертензивные препараты	31	2.2	45
После инсульта/ТИА с нормальным артериальным давлением	Ингибиторы АПФ ± диуретик	24	0.85	118
После инсульта/ТИА	Статины	16	0.44	230
	Прекращение курения	33	2.3	43

**Таблица 9:** Риск инсульта или смерти по данным больших рандомизированных исследований сравнивающих эндоваскулярное (ССА) и хирургическое (КЭАЭ) лечение у пациентов с выраженным стенозом каротидных артерий

Исход	Любой инсульт или смерть до 30 дней		Инвалидизирующий инсульт или смерть до 30 дней		Ипсилатеральный инсульт после 30 дней	
	ССА n (%)	КЭАЭ n (%)	ССА n (%)	КЭАЭ n (%)	ССА n (%)	КЭАЭ n (%)
CAVATAS [347]	25 (10.0)	25 (9.9)	16 (6.4)	15 (5.9)	6 <sup>+</sup>	10 <sup>+</sup>
SAPPHIRE [346]	8 (4.8)	9 (5.4)	неизв	неизв	неизв	неизв
SPACE [345, 584]	46 (7.7)	38 (6.5)	29 (4.8)	23 (3.9)	4 (0.7)*	1 (0.2)*
EVA3S [344]	25 (9.6)	10 (3.9)	9 (3.4)	4 (1.5)	2 (0.6)*	1 (0.3)*

<sup>+</sup>: продолжительность в среднем 1,95 лет; \*: после бти месяцев

## Литература

- 1 European Stroke Initiative: European stroke initiative recommendations for stroke management. European stroke council, european neurological society and european federation of neurological societies. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:335-351.
- 2 The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee: European stroke initiative recommendations for stroke management – update 2003. *Cerebrovascular Disease* 2003;16:311-337.
- 3 Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwiecinski H, Szikora I, Juvela S, Marchel A, Chapot R, Cognard C, Unterberg A, Hacke W: Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - part i: Spontaneous intracerebral haemorrhage. The european stroke initiative writing committee and the writing committee for the eusi executive committee. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:294-316.
- 4 Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ: Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-1757.
- 5 Brainin M, Bornstein N, Boysen G, Demarin V: Acute neurological stroke care in europe: Results of the european stroke care inventory. *Eur J Neurol* 2000;7:5-10.
- 6 Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, Redgrave JN, Bull LM, Welch SJ, Cuthbertson FC, Binney LE, Gutnikov SA, Anslow P, Banning AP, Mant D, Mehta Z: Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (oxford vascular study). *Lancet* 2005;366:1773-1783.
- 7 O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, Rockwood K, Burns A, Gauthier S, DeKosky ST: Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003;2:89-98.
- 8 \*\*\* Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF: Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: A guideline from the american heart association/american stroke association stroke council, clinical cardiology council, cardiovascular radiology and intervention council, and the atherosclerotic peripheral vascular disease and quality of care outcomes in research interdisciplinary working groups: The american academy of neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38:1655-1711.
- 9 Albers GW, Hart RG, Lutsep HL, Newell DW, Sacco RL: Aha scientific statement. Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks: A statement from the ad hoc committee on guidelines for the management of transient ischemic attacks, stroke council, american heart association. *Stroke* 1999;30:2502-2511.
- 10 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.
- 11 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: Recommendations for comprehensive stroke centers: A consensus statement from the brain attack coalition. *Stroke* 2005;36:1597-1616.
- 12 Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, Whittemore AD, Harbaugh RE, Dempsey RJ, Caplan LR, Kresowik TF, Matchar DB, Toole J, Easton JD, Adams HP, Jr., Brass LM, Hobson RW, 2nd, Brott TG, Sternau L: Guidelines for carotid endarterectomy: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, american heart association. *Stroke* 1998;29:554-562.

- 13 Diener HC, Allenberg JR, Bode C, Busse O, Forsting F, Grau AJ, Haberl RL, Hacke W, Hamann GF, Hennerici M, Grond K, Ringelstein B, Ringleb PA: Primär- und sekundärprävention der zerebralen ischämie; in Diener HC (ed Leitlinien für diagnostik und therapie in der neurologie. Stuttgart, New York, Thieme, 2005, vol 3. überarbeitet und erweiterte Auflage
- 14 Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannon DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC, Jr., Alonso-Garcia A, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Flather M, Hradec J, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A: Acc/aha/esc guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines and the european society of cardiology committee for practice guidelines and policy conferences (committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the north american society of pacing and electrophysiology. *Circulation* 2001;104:2118-2150.
- 15 Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, Degraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL: Primary prevention of ischemic stroke: A guideline from the american heart association/american stroke association stroke council: Cosponsored by the atherosclerotic peripheral vascular disease interdisciplinary working group; cardiovascular nursing council; clinical cardiology council; nutrition, physical activity, and metabolism council; and the quality of care and outcomes research interdisciplinary working group: The american academy of neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:1583-1633.
- 16 Hacke W, Kaste M, Skyhoj Olsen T, Orgogozo JM, Bogousslavsky J: European stroke initiative (eusi) recommendations for stroke management. The european stroke initiative writing committee. *Eur J Neurol* 2000;7:607-623.
- 17 Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T: Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: A statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association council on stroke: Co-sponsored by the council on cardiovascular radiology and intervention: The american academy of neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577-617.
- 18 The National Board of Health and Welfare: Swedish national guidelines for the management of stroke, version for health and medical personnel 2000. 2000:Article number: 2002-2102-2001.
- 19 Kjellstrom T, Norrving B, Shatchkute A: Helsingborg declaration 2006 on european stroke strategies. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:231-241.
- 20 Kwan J, Hand P, Sandercock P: A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. *Age Ageing* 2004;33:116-121.
- 21 Evenson KR, Rosamond WD, Morris DL: Prehospital and in-hospital delays in acute stroke care. *Neuroepidemiology* 2001;20:65-76.
- 22 Ferro J, Melo T, Oliveira V, Crespo M, Canhão P, Pinto A: An analysis of the admission delay of acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:72-75.
- 23 Moser D, Kimble L, Alberts M, Alonzo A, Croft J, Dracup K, Evenson K, Go A, Hand M, Kothari R, Mensah G, Morris D, Pancioli A, Riegel B, Zerwic J: Reducing delay in seeking treatment by patients with acute coronary syndrome and stroke (a scientific statement from the american heart association council on cardiovascular nursing and stroke council. *Circulation* 2006;114:168-182.
- 24 Gil Nunez AC, Vivancos Mora J: Organization of medical care in acute stroke: Importance of a good network. *Cerebrovasc Dis* 2004;17 Suppl 1:113-123.

- 25 Keskin O, Kalemoglu M, Ulusoy R: A clinic investigation into prehospital and emergency department delays in acute stroke care. *Med Princ Pract* 2005;14:408-412.
- 26 Chang K, Tseng M, Tan T: Prehospital delay after acute stroke in kaohsiung, taiwan. *Stroke* 2004;35:700-704.
- 27 Yu R, San Jose M, Manzanilla B, Oris M, Gan R: Sources and reasons for delays in the care of acute stroke patients. *J Neurol Sci* 2002;199:49-54.
- 28 Mosley I, Nicol M, Donnan G, Patrick I, Kerr F, Dewey H: The impact of ambulance practice on acute stroke care. *Stroke* 2007;38:2765-2770.
- 29 Wein TH, Staub L, Felberg R, Hickenbottom SL, Chan W, Grotta JC, Demchuk AM, Groff J, Bartholomew LK, Morgenstern LB: Activation of emergency medical services for acute stroke in a nonurban population: The t.L.L. Temple foundation stroke project. *Stroke* 2000;31:1925-1928.
- 30 Rosamond W, Evenson K, Schroeder E, Morris D, Johnson A, Brice J: Calling emergency medical services for acute stroke: A study of 9-1-1 tapes. *Prehosp Emerg Care* 2005;9:19-23.
- 31 Mandelzweig L, Goldbourt U, Boyko V, Tanne D: Perceptual, social, and behavioral factors associated with delays in seeking medical care in patients with symptoms of acute stroke. *Stroke* 2006;37:1248-1253.
- 32 Montaner J, Vidal C, Molina C, Alvarez-Sabin J: Selecting the target and the message for a stroke public education campaign: A local survey conducted by neurologists. *Eur J Epidemiol* 2001;17:581-586.
- 33 Porteous GH, Corry MD, Smith WS: Emergency medical services dispatcher identification of stroke and transient ischemic attack. *Prehosp Emerg Care* 1999;3:211-216.
- 34 DeLemos CD, Atkinson RP, Croopnick SL, Wentworth DA, Akins PT: How effective are "community" stroke screening programs at improving stroke knowledge and prevention practices? Results of a 3-month follow-up study. *Stroke* 2003;34:e247-249.
- 35 Agyeman O, Nedeltchev K, Arnold M, Fischer U, Remonda L, Isenegger J, Schroth G, Mattle H: Time to admission in acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2006;37:963-966.
- 36 Harraf F, Sharma AK, Brown MM, Lees KR, Vass RI, Kalra L: A multicentre observational study of presentation and early assessment of acute stroke. *BMJ* 2002;325:17-21.
- 37 Schneider A, Pancioli A, Khoury J, Rademacher E, Tuchfarber A, Miller R, Woo D, Kissela B, Broderick J: Trends in community knowledge of the warning signs and risk factors for stroke. *JAMA* 2003;289:343-346.
- 38 Nedeltchev K, Fischer U, Arnold M, Kappeler L, Mattle H: Low awareness of transient ischemic attacks and risk factors of stroke in a swiss urban community. *J Neurol* 2007;254:179-184.
- 39 Müller-Nordhorn J, Nolte C, Rossnagel K, Jungehülsing G, Reich A, Roll S, Villringer A, Willich S: Knowledge about risk factors for stroke. A population-base survey with 28 090 participants. *Stroke* 2006;37:946-950.
- 40 Parahoo K, Thompson K, Cooper M, Stringer M, Ennis E, McCollam P: Stroke: Awareness of the signs, symptoms and risk factors-a population-based survey. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:134-140.
- 41 Evcı E, Memis S, Ergin F, Beser E: A population-based study on awareness of stroke in turkey. *Eur J Neurol* 2007;14:517-522.
- 42 Sug Yoon S, Heller R, Levi C, Wiggers J, Fitzgerald P: Knowledge of stroke risk factors, warning symptoms, and treatment among an australian urban population. *Stroke* 2001;32:1926-1930.
- 43 Pandian J, Jaison A, Deepak S, Kalra G, Shamsher S, Lincoln D, Abraham G: Public awareness of warning symptoms, risk factors, and treatment of stroke in northwest india. *Stroke* 2005;36:644-648.

- 44 DuBard C, Garrett J, Gizlice Z: Effect of language on heart attack and stroke awareness among U.S. Hispanics. *Am J Prev Med* 2006;30:189-196.
- 45 Luiz T, Moosmann A, Koch C, Behrens S, Daffertshofer M, Ellinger K: [optimized logistics in the prehospital management of acute stroke]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001;36:735-741.
- 46 Schmidt N, Huwel J, Weisner B: [causes of a prolonged prehospital phase in patients admitted to a stroke unit.Can it be influenced by campaigns to educate the public?]. *Nervenarzt* 2005;76:181-185.
- 47 Alberts M, Perry A, Dawson D, Bertels C: Effects of public and professional education on reducing the delay in presentation and referral of stroke patients. *Stroke* 1992;23:352-356.
- 48 Barsan W, Brott T, Broderick J, Haley EC J, Levy D, Marler J: Urgent therapy for acute stroke. Effects of a stroke trial on untreated patients. *Stroke* 1994;25:2132-2137.
- 49 Hodgson C, Lindsay P, Rubini F: Can mass media influence emergency department visits for stroke? *Stroke* 2007;38:2115-2122.
- 50 Morgenstern L, Staub L, Chan W, Wein T, Bartholomew L, King M, Felberg R, Burgin W, Groff J, Hickenbottom S, Saldin K, Demchuk A, Kalra A, Dhingra A, Grotta J: Improving delivery of acute stroke therapy: The till temple foundation stroke project. *Stroke* 2002;33:160-166.
- 51 Morgenstern L, Bartholomew L, Grotta J, Staub L, King M, Chan W: Sustained benefit of a community and professional intervention to increase acute stroke therapy. *Arch Intern Med* 2003;163:2198-2202.
- 52 Wojner-Alexandrov AW, Alexandrov AV, Rodriguez D, Persse D, Grotta JC: Houston paramedic and emergency stroke treatment and outcomes study (hopsto). *Stroke* 2005;36:1512-1518.
- 53 Kwan J, Hand P, Sandercock P: Improving the efficiency of delivery of thrombolysis for acute stroke: A systematic review. *QJM* 2004;97:273-279.
- 54 Behrens S, Daffertshofer M, Interthal C, Ellinger K, van Ackern K, Hennerici M: Improvement in stroke quality management by an educational programme. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:262-266.
- 55 Billings-Gagliardi S, Fontneau NM, Wolf MK, Barrett SV, Hademenos G, Mazor KM: Educating the next generation of physicians about stroke: Incorporating stroke prevention into the medical school curriculum. *Stroke* 2001;32:2854-2859.
- 56 Wang M, Lavine S, Soukiasian H, Tabrizi R, Levy M, Giannotta S: Treating stroke as a medical emergency: A survey of resident physicians' attitudes toward «brain attack» and carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2001;48:1109-1115.
- 57 Derex L, Adeleine P, Nighoghossian N, Honnorat J, Trouillas P: Factors influencing early admission in a french stroke unit. *Stroke* 2002;33:153-159.
- 58 Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM: Why are stroke patients excluded from tpa therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 2001;56:1015-1020.
- 59 Camerlingo M, Casto L, Censori B, Ferraro B, Gazzaniga G, Partziguian T, Signore M, Panagia C, Fascendini A, Cesana BM, Mamoli A: Experience with a questionnaire administered by emergency medical service for pre-hospital identification of patients with acute stroke. *Neurol Sci* 2001;22:357-361.
- 60 Nor A, Mc Allister C, Louw S, Dyker A, Davis M, Jenkinson D, Ford G: Agreement between ambulance paramedic- and physician –recorded neurological signs using the face arm speech test (fast) in acute stroke patients. *Stroke* 2004;35:1355-1359.
- 61 \*\*\* Stroke Unit Trialists' Collaboration: Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000197.
- 62 Stroke Unit Trialists' Collaboration: A systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ* 1997;314:1151-1159.

- 63 Barsan W, Brott T, Broderick J, Haley E, Levy D, Marler J: Time of hospital presentation in patients with acute stroke. *Arch Intern Med* 1993;153:2558-2561.
- 64 Harbison J, Massey A, Barnett L, Hodge D, Ford GA: Rapid ambulance protocol for acute stroke. *Lancet* 1999;353:1935.
- 65 Sobesky J, Frackowiak M, Zaro Weber O, Hahn M, Möller-Hatrmann W, Rudolf J, Neveling M, Grond M, Schmulling S, Jacobs A, Heiss W: The cologne stroke experience: Safety and outcome in 450 patients treated with intravenous thrombolysis. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:56-65.
- 66 Thomas SH, Kociszewski C, Schwamm LH, Wedel SK: The evolving role of helicopter emergency medical services in the transfer of stroke patients to specialized centers. *Prehosp Emerg Care* 2002;6:210-214.
- 67 Svenson J, O'Connor J, Lindsay M: Is air transport faster? A comparison of air versus ground transport times for interfacility transfers in a regional referral system. *Air Med, J* 2006;25:170-172.
- 68 Silliman S, Quinn B, Huggert V, Merino J: Use of a field-to-stroke center helicopter transport program to extend thrombolytic therapy to rural residents. *Stroke* 2003;34:729-733.
- 69 Diaz M, Hendey G, Winters R: How far is by air? The derivation of an air: Ground coefficient. *J Emerg Med* 2003;24:199-202.
- 70 Diaz M, Hendey G, Bivins H: When is helicopter faster? A comparison of helicopter and ground ambulance transport times. *J Trauma* 2005;58:148-153.
- 71 Silbergleit R, Scott P, Lowell M, Silbergleit R: Cost-effectiveness of helicopter transfer of stroke patients for thrombolysis. *Acad Emerg Med* 2003;10:966-972.
- 72 Shafqat S, Kvedar J, Guanci M, Chang Y, Schwamm L: Role for telemedicine in acute stroke: Feasibility and reliability of remote administration of the nih stroke scale. *Stroke* 1999;30:2141-2145.
- 73 Wiborg A, Widder B: Teleneurology to improve stroke care in rural areas: The telemedicine in stroke in swabia (tess) project. *Stroke* 2003;34:2951-2956.
- 74 Handschu R, Littmann R, Reulbach U, Gaul C, Heckmann J, Neundorfer B, Scibor M: Telemedicine in emergency evaluation of acute stroke: Interrater agreement in remote video examination with a novel multimedia system. *Stroke* 2003;34:2842-2846.
- 75 Wang S, Lee S, Pardue C, Ramsingh D, Waller J, Gross H, 3rd NF, Hess D, Adams R: Remote evaluation of acute ischemic stroke: Reliability of national institutes of health stroke scale via telestroke. *Stroke* 2003;34:188-191.
- 76 Audebert H, Kukla C, Clarmann von Claranau S, Kuhn J, Vatankhah B, Schenkel J, Ickenstein G, Haberl R, Horn M: Telemedicine for safe and extended use of thrombolysis in stroke: The telemedical pilot project for integrative stroke care (tempis) in bavaria. *Stroke* 2005;36:287-291.
- 77 Audebert H, Kukla C, Vatankhah B, Glotzler B, Schenkel J, Hofer S, Fürst A, Haberl R: Comparison of tissue plasminogen activator administration management between telestroke network hospitals and academic stroke centers: The telemedical pilot project for integrative stroke care in bavaria, germany. *Stroke* 2006;37:1822-1827.
- 78 Hess DC, Wang S, Hamilton W, Lee S, Pardue C, Waller JL, Gross H, Nichols F, Hall C, Adams RJ: Reach: Clinical feasibility of a rural telestroke network. *Stroke* 2005;36:2018-2020.
- 79 Schwab S, Vatankhah B, Kukla C, Hauchwitz M, Bogdahn U, Furst A, Audebert HJ, Horn M: Long-term outcome after thrombolysis in telemedical stroke care. *Neurology* 2007;69:898-903.
- 80 Audebert H, Schenkel J, Heuschmann P, Bogdahn U, Haberl R: Effects of the implementation of a telemedical stroke network: The telemedic pilot project for integrative stroke care (tempis) in bavaria, germany. *Lancet Neurol* 2006;5:742-748.

- 81 Schwamm L, Rosenthal E, Hirshberg A, Schaefer P, Little E, Kvedar J, Petkovska I, Koroshetz W, Levine S: Virtual telestroke support for the emergency department evaluation of acute stroke. *Acad Emerg Med* 2004;11:1193-1197.
- 82 Bélvis R, Cocho D, Martí-Fàbregas, Pagonabarraga J, Aleu A, García-Bargo M, Pons j, Coma E, García-Alfranca F, Jiménez-Fàbrega X, Martí-Vilalta J: Benefits of a prehospital stroke code system. Feasibility and efficacy in the first year of clinical practice in barcelona, Spain. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:96-101.
- 83 de la Ossa NP, Sanchez-Ojanguren J, Palomeras E, Millan M, Arenillas JF, Dorado L, Guerrero C, Abilleira S, Davalos A: Influence of the stroke code activation source on the outcome of acute ischemic stroke patients. *Neurology* 2008;70:1238-1243.
- 84 Giles MF, Rothwell PM: Risk of stroke early after transient ischaemic attack: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007;6:1063-1072.
- 85 Lavalley PC, Meseguer E, Abboud H, Cabrejo L, Olivot JM, Simon O, Mazighi M, Nifle C, Niclot P, Lapergue B, Klein IF, Brochet E, Steg PG, Leseche G, Labreuche J, Touboul PJ, Amarenco P: A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (sos-tia): Feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007;6:953-960.
- 86 \*\*\* Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, Lovelock CE, Binney LE, Bull LM, Cuthbertson FC, Welch SJ, Bosch S, Carasco-Alexander F, Silver LE, Gutnikov SA, Mehta Z: Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (express study): A prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370:1432-1442.
- 87 Kwan J, Sandercock P: In-hospital care pathways for stroke: A cochrane systematic review. *Stroke* 2003;34:587-588.
- 88 Suzuki M, Imai A, Honda M, Kobayashi K, Ohtsuka S: Role of a critical pathway for door-to-ct-completion interval in the management of acute ischemic stroke patients in the emergency room. *Keio J Med* 2004;53:247-250.
- 89 Mehdiratta M, Woolfenden A, Chapman K, Johnston D, Schulzer M, Beckman J, Teal P: Reduction in iv t-PA door to needle times using an acute stroke triage pathway. *Can J Neurol Sci* 2006;33:214-216.
- 90 NINDS rt-PA Stroke Study Group: A systems approach to immediate evaluation and management of hyperacute stroke. Experience at eight centers and implications for community practice and patient care. The national institute of neurological disorders and stroke (ninds) rt-pa stroke study group. *Stroke* 1997;28:1530-1540.
- 91 Acker JE, 3rd, Pancioli AM, Crocco TJ, Eckstein MK, Jauch EC, Larrabee H, Meltzer NM, Mergendahl WC, Munn JW, Prentiss SM, Sand C, Saver JL, Eigel B, Gilpin BR, Schoeberl M, Solis P, Bailey JR, Horton KB, Stranne SK: Implementation strategies for emergency medical services within stroke systems of care: A policy statement from the american heart association/american stroke association expert panel on emergency medical services systems and the stroke council. *Stroke* 2007;38:3097-3115.
- 92 Alberts M, Latchaw R, Selman W, Shephard T, Hadley M, Brass L, Koroshetz W, Marler J, Booss J, Zorowitz R, Croft J, Magnis E, Mulligan D, Jagoda A, O'Connor R, Cawley C, Connors J, Rose-DeRenzy J, Emr M, Warren M, Walker M: Brain attack coalition. Recommendations for comprehensive stroke centers: A consensus statement from the brain attack coalition. *Stroke* 2005;36:1597-1616.
- 93 Douglas VC, Tong DC, Gillum LA, Zhao S, Brass LM, Dostal J, Johnston SC: Do the brain attack coalition's criteria for stroke centers improve care for ischemic stroke? *Neurology* 2005;64:422-427.
- 94 Alvarez Sabín J, Molina C, Abilleira S, Montaner J, García F, Alijotas J: "stroke code". Shortening the delay in reperfusion treatment of acute ischemic stroke. *Med Clin (Barc)* 1999;113:481-483.

- 95 Lindsberg P, Häppölä O, Kallela M, Valanne L, Kuisma M, Kaste M: Door to thrombolysis: Er reorganization and reduced delays to acute stroke treatment. *Neurology* 2006;67:334-336.
- 96 Hamidon B, Dewey H: Impact of acute stroke team emergency calls on in-hospital delays in acute stroke care. *J Clin Neurosci* 2007;14:831-834.
- 97 Goldstein L, Simel D: Is this patient having a stroke? *JAMA* 2005;293:2391-2402.
- 98 Harbison J, Hossain O, Jenkinson D, Davis J, Louw SJ, Ford GA: Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians and ambulance staff using the face arm speech test. *Stroke* 2003;34:71-76.
- 99 Hand P, Kwan J, Lindley R, Dennis M, Wardlaw J: Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: The brain attack study. *Stroke* 2006;37:769-775.
- 100 Nor AM, Davis J, Sen B, Shipsey D, Louw SJ, Dyker AG, Davis M, Ford GA: The recognition of stroke in the emergency room (rosier) scale: Development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet Neurol* 2005;4:727-734.
- 101 Mitchell J, Ballard D, Whisnant J, Ammering C, Samsa G, Matchar D: What role do neurologists play in determining the costs and outcomes of stroke patients? *Stroke* 1996;27:1937-1943.
- 102 Goldstein L, Matchar D, Hoff-Lindquist J, Samsa G, Study HRVS: Neurologist care is associated with increased testing but improved outcomes. *Neurology* 2003;61:792-796.
- 103 Tilley B, Lyden P, Brott T, Lu M, Levine S, Welch K: Total quality improvement method for reduction of delays between emergency department admission and treatment of acute ischemic stroke. The national institute of neurological disorders and stroke rt-pa stroke study group. *Arch Neurol* 2007;30:676-682.
- 104 Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler J: Improved reliability of the nih stroke scale using video training. Ninds tpa stroke study group. *Stroke* 1994;25:2220-2226.
- 105 Trapl M, Enderle P, Nowotny M, Teuschl Y, Matz K, Dachenhausen A, Brainin M: Dysphagia bedside screening for acute-stroke patients: The gugging swallowing screen. *Stroke* 2007;38:2948-2952.
- 106 Leys D, Ringelstein EB, Kaste M, Hacke W: The main components of stroke unit care: Results of a european expert survey. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:344-352.
- 107 LaMonte MP, Bahouth MN, Hu P, Pathan MY, Yarbrough KL, Gunawardane R, Crarey P, Page W: Telemedicine for acute stroke: Triumphs and pitfalls. *Stroke* 2003;34:725-728.
- 108 Wu O, Langhorne P: The challenge of acute-stroke management: Does telemedicine offer a solution? *International Journal of Stroke* 2006;1:201-207.
- 109 Ronning OM, Guldvog B, Stavem K: The benefit of an acute stroke unit in patients with intracranial haemorrhage: A controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:631-634.
- 110 Seenan P, Long M, Langhorne P: Stroke units in their natural habitat: Systematic review of observational studies. *Stroke* 2007;38:1886-1892.
- 111 Candelise L, Gattinoni M, Bersano A, Micieli G, Sterzi R, Morabito A: Stroke-unit care for acute stroke patients: An observational follow-up study. *Lancet* 2007;369:299-305.
- 112 Walsh T, Cotter S, Boland M, Greally T, O'Riordan R, Lyons D: Stroke unit care is superior to general rehabilitation unit care. *Ir Med J* 2006;99:300-302.
- 113 Launois R, Giroud M, Megnigbeto AC, Le Lay K, Presente G, Mahagne MH, Durand I, Gaudin AF: Estimating the cost-effectiveness of stroke units in france compared with conventional care. *Stroke* 2004;35:770-775.
- 114 Epifanov Y, Dodel R, Haacke C, Schaeg M, Schoffski O, Hennerici M, Back T: Costs of acute stroke care on regular neurological wards: A comparison with stroke unit setting. *Health Policy* 2007;81:339-349.

- 115 Patel A, Knapp M, Perez I, Evans A, Kalra L: Alternative strategies for stroke care: Cost-effectiveness and cost-utility analyses from a prospective randomized controlled trial. *Stroke* 2004;35:196-203.
- 116 \*\*\* Brady BK, McGahan L, Skidmore B: Systematic review of economic evidence on stroke rehabilitation services. *Int J Technol Assess Health Care* 2005;21:15-21.
- 117 Moodie M, Cadilhac D, Pearce D, Mihalopoulos C, Carter R, Davis S, Donnan G: Economic evaluation of Australian stroke services: A prospective, multicenter study comparing dedicated stroke units with other care modalities. *Stroke* 2006;37:2790-2795.
- 118 Dewey HM, Sherry LJ, Collier JM: Stroke rehabilitation 2007: What should it be? *International Journal of Stroke* 2007;2:191-200.
- 119 Langhorne P, Pollock A: What are the components of effective stroke unit care? *Age Ageing* 2002;31:365-371.
- 120 Teasell R, Foley N, Bhogal S, Bagg S, Jutai J: Evidence-based practice and setting basic standards for stroke rehabilitation in Canada. *Top Stroke Rehabil* 2006;13:59-65.
- 121 Langhorne P, Dey P, Woodman M, Kalra L, Wood-Dauphinee S, Patel N, Hamrin E: Is stroke unit care portable? A systematic review of the clinical trials. *Age Ageing* 2005;34:324-330.
- 122 Fryback D, Thornbury J: The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991;88-94.
- 123 Schramm P, Schellinger P, Klotz E, Kallenberg K, Fiebach J, Kulkens S, Heiland S, Knauth M, Sartor K: Comparison of perfusion CT and CTA source images with PWI and DWI in patients with acute stroke < 6 h. *Stroke* 2004;35:1562-1568.
- 124 Barber P, Hill M, Eliasziw M, Demchuk A, Warwick Pexman J, Hudon M, Tomanek A, Frayne R, Buchan A: Neuroimaging of the brain in acute ischemic stroke: A comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1528-1533.
- 125 Hand P, Wardlaw J, Rowat A, Haisma J, Lindley R, Dennis M: Mr brain imaging in patients with acute stroke - feasibility and patient-related difficulties. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1525-1527.
- 126 \*\*\* The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
- 127 \*\*\* Wardlaw J, Keir S, Dennis M: The impact of delays in computed tomography of the brain on the accuracy of diagnosis and subsequent management in patients with minor stroke. *JNNP* 2003;74:77-81.
- 128 \*\*\* Kidwell C, Chalela J, Saver J, S S, Hill M, Demchuk A, Butman J, Patronas N, Alger J, Latour L, Luby M, Baird A, Leary M, Tremwel M, Ovbiagele B, Fredieu A, Suzuki S, Villablanca J, Davis S, Dunn B, Todd J, Ezzeddine M, Haymore J, Lynch J, Davis L, Warach S: Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004;292:1823-1830.
- 129 \*\*\* Schellinger PD, Fiebach JB: Intracranial hemorrhage: The role of magnetic resonance imaging. *Neurocrit Care* 2004;1:31-45.
- 130 Wardlaw J, 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.
- 131 \*\*\* von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S, Bozzao L, Manelfe C, Meier D, Hacke W: Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke by computed tomography. *Radiology* 2001;219:95-100.
- 132 von Kummer R, Allen K, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, Bluhmki E, Ringleb P, Meier D, Hacke W: Acute stroke: Usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997;205:327-333.

- 133 Barber P, Demchuk A, Zhang J, Buchan A: Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy: Lancet, 2000, 355, pp 1670-1674.
- 134 Wardlaw J, Mielke O: Early signs of brain infarction at ct: Observer reliability and outcome after thrombolytic treatment – systematic review. Radiology 2005;235:444-453.
- 135 Chalela J, Kidwell C, Nentwich L, Luby M, Butmann J, Demchuk A, Hill M, 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.
- 136 Wardlaw J, West T, Sandercock P, Lewis S, Mielke O: The international stroke trials collaborative group: Visible infarction on computed tomography is an independent predictor of poor functional outcome after stroke, and not of haemorrhagic transformation. JNNP 2003;74:452-458.
- 137 von Kummer R: Effect of training in reading ct scans on patient selection for ecass ii: Neurology, 1998, 51 (Suppl 3), pp S50-S52.
- 138 Wardlaw J, Farrall A, Perry D, von Kummer R, Mielke O, Moulin T, Ciccone A, Hill M: Factors influencing detection of early ct signs of cerebral ischaemia – an internet-based, international, multi-observer study. Stroke 2007;38:1250-1256.
- 139 von Kummer R, Meyding-Lamadé U, Forsting M, Rosin L, Rieke K, Hacke W, Sartor K: Sensitivity and prognostic value of early computed tomography in middle cerebral artery trunk occlusion. AJNR Am J Neuroradiol 1994;15:9-15.
- 140 Dzialowski I, Weber J, Doerfler A, Forsting M, von Kummer R: Brain tissue water uptake after middle cerebral artery occlusion assessed with ct. J Neuroimaging 2004;14:42-48.
- 141 Dzialowski I, Weber J, Klotz E, Göricke S, Dörfler A, Forsting M, von Kummer R: Ct monitoring of ischemic brain tissue water content during middle cerebral artery occlusion and reperfusion. Radiology 2007;243:720-726.
- 142 Hill M, Rowley H, Adler F, Eliasiewicz M, Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Roberts H, Dillon W, Fischbein N, Firszt C, Schulz G, Buchan A: Selection of acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with pro-urokinase by using aspects. Stroke 2003;34:1925-1931.
- 143 Patel S, Levine S, Tilley B, Grotta J, Lu M, Frankel M, Haley E, Brott T, Broderick J, Horowitz S, Lyden P, Lewandowski C, Marler J, Welch K: Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. JAMA 2001;286:2830-2838.
- 144 \*\*\* Dimigen M, Keir S, Dennis M, Wardlaw J: Long-term visibility of primary intracerebral hemorrhage on magnetic resonance imaging. J Stroke Cerebrovasc Dis 2004;13:104-108.
- 145 Ay H, Oliveira-Filho J, Buonanno F, Schaefer P, Furie K, Chang Y, Rordorf G, Schwamm L, Gonzalez R, Koroshetz W: “footprints” of transient ischemic attacks: A diffusion-weighted mri study. Cerebrovasc Dis 2002;14:177-186.
- 146 Fiehler J, Knudsen K, Kucinski T, Kidwell C, Alger J, Thomalla G, Eckert B, Wittkugel O, Weiller C, Zeumer H, Röther J: Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients. Stroke 2004;35:514-519.
- 147 Oppenheim C, Lamy C, Touze E, Calvet D, Hamon M, Mas JL, Meder JF: Do transient ischemic attacks with diffusion-weighted imaging abnormalities correspond to brain infarctions? AJNR Am J Neuroradiol 2006;27:1782-1787.
- 148 Wardlaw J, Keir S, Bastin M, Armitage P, Rana A: Is diffusion imaging appearance an independent predictor of outcome after ischemic stroke? Neurology 2002;59:1381-1387.
- 149 Hand P, Wardlaw J, Rivers C, Armitage P, Bastin M, Lindley R, Dennis M: Mr diffusion-weighted imaging and outcome prediction after ischemic stroke. Neurology 2006;66:1159-1163.
- 150 Kane I, Carpenter T, Chappell F, Rivers C, Armitage P, Sandercock P, Wardlaw J: Comparison of 10 different magnetic resonance perfusion imaging processing methods in acute

- ischemic stroke: Effect on lesion size, proportion of patients with diffusion/perfusion mismatch, clinical scores, and radiologic outcomes. *Stroke* 2007;38:3158-3164.
- 151 Wintermark M, Reichhart M, Thiran J, Maeder P, Chalaron M, Schnyder P, Bogousslavsky J, Meul R: Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol* 2002;51:417-432.
- 152 Lev M, Gonzalez R, Schaefer P, Koroshetz W, Dillon W, Wintermark M: Cerebral blood flow thresholds in acute stroke triage. *Stroke* 2006;37:1334-1339.
- 153 \*\*\* Kane I, Sandercock P, Wardlaw J: Magnetic resonance perfusion diffusion mismatch and thrombolysis in acute ischaemic stroke: A systematic review of the evidence to date. *JNNP* 2007;78:485-490.
- 154 \*\*\* Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The proact ii study: A randomized controlled trial. Prolyse in acute cerebral thromboembolism. *JAMA* 1999;282:2003-2011.
- 155 Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, Baumann C, Nedeltchev K, Benninger D, Remonda L, von Budingon C, Diana A, Pangalu A, Schroth G, Baumgartner RW: Comparison of intraarterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign. *Stroke* 2008;39:379-383.
- 156 Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, Santamarina E, Degado P, Montaner J, Alvarez-Sabin J, Molina C: Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion. An independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke* 2006;37:2301-2305.
- 157 Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L, Schroth G, Mattle H: Nihss score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2121-2125.
- 158 Allendoerfer J, Goertler M, von Reutern G: Prognostic relevance of ultra-early doppler sonography in acute ischaemic stroke: A prospective multicentre study. *Lancet Neurology* 2005;5:835-840.
- 159 Coutts S, Simon J, Tomanek A, Barber P, Chan J, Hudon M, Mitchell J, Frayne M, Buchan A, Demchuk A: Reliability of assessing percentage of diffusion-perfusion mismatch. *Stroke* 2003;34:1681-1683.
- 160 \*\*\* Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, Bammer R, Kakuda W, Lansberg MG, Shuaib A, Coplin W, Hamilton S, Moseley M, Marks MP: Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: The diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (defuse) study. *Ann Neurol* 2006;60:508-517.
- 161 \*\*\* Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams K, Latronico N: Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: A systematic review. *Stroke* 2006;37:1334-1339.
- 162 Carpenter T, Armitage P, Bastin M, Wardlaw J: Dsc perfusion mri – quantification and reduction of systematic errors arising in areas of reduced cerebral blood flow. *Magn Reson Med* 2006;56:1342-1349.
- 163 Rivers C, Wardlaw J, Armitage P, Bastin M, Carpenter T, Cvorov V, Hand P, Dennis M: Do acute diffusion- and perfusion-weighted mri lesions identify final infarct volume in ischaemic stroke? *Stroke*, 2006, 37, pp 98-104.
- 164 Dávalos A, Blanco M, Pedraza S, Leira R, Castellanos M, Pumar J, Silva Y, Serena J, Castillo J: The clinical-dwi mismatch: A new diagnostic approach to the brain tissue at risk of infarction. *Neurology* 2004;62:2187-2192.
- 165 Kent D, Hill M, Ruthazer R, Coutts S, Demchuk A, Dzialowski I, Wunderlich O, von Kummer R: „clinical-ct mismatch“ and the response to systemic thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:1695-1699.

- 166 Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J: Spontaneous brain microbleeds: Systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain* 2007;130:1988-2003.
- 167 Fiehler J, Albers G, JM B, Derex L, Gass A, Hjort N, Kim J, Liebeskind D, Neumann-Haefelin T, Pedraza S, Rother J, Rothwell P, Rovira A, Schellinger P, Trenkler J, Group. ftMS: Bleeding risk analysis in stroke imaging before thrombolysis (brasil). Pooled analysis of t2\*-weighted magnetic resonance imaging data from 570 patients. *Stroke* 2007;38:2738-2744.
- 168 Forsting M, Wanke I: Funeral for a friend. *Stroke* 2003;34:1324-1332.
- 169 Willinsky R, Taylor S, TerBrugge K, Farb R, Tomlinson G, Montanera W: Neurologic complications of cerebral angiography: Prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. *Radiology* 2003;227:522-528.
- 170 \*\*\* Wardlaw J, Chappell F, Best J, Wartolowska K, Berry E, on behalf of the NHS R & D Health Technology Assessment Carotid Stenosis Imaging Group: Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: A meta-analysis. *Lancet* 2006;367:1503-1512.
- 171 Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, De Nigris E, Thomas S, Gillard J, Berry E, Young G, Rothwell P, Roditi G, Gough M, Brennan A, Bamford J, Best J: Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the uk. *Health Technol Assess* 2006;10:iii-iv, ix-x, 1-182.
- 172 Flossmann E, Rothwell P: Prognosis of vertebrobasilar transient ischaemic attack and minor stroke. *Brain* 2003;126:1940-1954.
- 173 Khan S, Cloud GC, Kerry S, Markus HS: Imaging of vertebral artery stenosis: A systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1218-1225.
- 174 Postert T, Federlein J, Przuntek H, Buttner T: Insufficient and absent acoustic temporal bone window: Potential and limitations of transcranial contrast-enhanced color-coded sonography and contrast-enhanced power-based sonography. *Ultrasound Med Biol* 1997;23:857-862.
- 175 Alexandrov AV, Burgin WS, Demchuk AM, El-Mitwalli A, Grotta JC: Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy: Sonographic classification and short-term improvement. *Circulation* 2001;103:2897-2902.
- 176 Droste D, Jurgens R, Nabavi D, Schuierer G, Weber S, Ringelstein E: Echocontrast-enhanced ultrasound of extracranial internal carotid artery high-grade stenosis and occlusion. *Stroke* 1999;30:2302-2306.
- 177 Droste D, Jurgens R, Weber S, Tietje R, Ringelstein E: Benefit of echocontrast-enhanced transcranial color-coded duplex ultrasound in the assessment of intracranial collateral pathways. *Stroke* 2000;31:920-923.
- 178 Droste D, Nabavi D, Kemeny V, Schulte-Altedorneburg G, Ritter M, Weber S, Ringelstein E: Echocontrast enhanced transcranial colour-coded duplex offers improved visualization of the vertebrobasilar system. *Acta Neurol Scand* 1998;98:198-199.
- 179 Ringelstein E, Van Eyck S, Mertens I: Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: Comparison of co2 to acetazolamide. *Cereb Blood Flow Metab* 1992;12:162-168.
- 180 \*\*\* Nederkoorn P, van der Graaf Y, Hunink M: Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: A systematic review. *Stroke* 2003;34:1324-1332.
- 181 Markus H, Cullinane M: Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and tia risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain* 2001;124:457-467.
- 182 Blaser T, Hofmann K, Buerger T, Effenberger O, Wallesch C, Goertler M: Risk of stroke, transient ischemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *Stroke* 2002;33:1057-1062.

- 183 Ringelstein E, Droste D, Babikian V, Evans D, Grosset D, Kaps M, Markus H, Russell D, Siebler M: International consensus group on microembolus detection. Consensus on microembolus detection by tcd. *Stroke* 1998;29:725-729.
- 184 Markus H, MacKinnon A: Asymptomatic embolisation, detected by doppler ultrasound, predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 2005;36:971-975.
- 185 Markus H, Droste D, Kaps M, Larrue V, Lees K, Siebler M, Ringelstein E: Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection; the caress trial. *Circulation* 2005;111:2233-2240.
- 186 Klötzsch C, Janssen G, Berlit P: Transesophageal echocardiography and contrast-tcd in the detection of a patent foramen ovale: Experiences with 111 patients. *Neurology* 1994;44:1603-1606.
- 187 Rothwell P, Buchan A, Johnston S: Recent advances in management of transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *Lancet Neurol* 2005;5:323-331.
- 188 Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, Felsenstein M, Hennerici M: Transient ischemic attacks are more than "ministrokes". *Stroke* 2004;35:2453-2458.
- 189 Crisostomo R, Garcia M, Tong D: Detection of diffusion-weighted mri abnormalities in patients with transient ischemic attack: Correlation with clinical characteristics. *Stroke* 2003;34:932-937.
- 190 Coutts S, Simon J, Eliasziw M, Sohn C, Hill M, Barber P, Palumbo V, Kennedy J, Roy J, Gagnon A, Scott J, Buchan A, Demchuk A: Triaging transient ischemic attack and minor stroke patients using acute magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2005;57:848-854.
- 191 Redgrave J, Coutts S, Schulz U, Briley D, Rothwell P: Systematic review of associations between the presence of acute ischemic lesions on diffusion-weighted imaging and clinical predictors of early stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2007;38:1482-1488.
- 192 Douglas V, Johnston C, Elkins J, Sidney S, Gress D, Johnston GS: Head computed tomography findings predict short-term stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2003;34:2894-2898.
- 193 Christensen H, Fogh Christensen A, Boysen GG: Abnormalities on ecg and telemetry predict stroke outcome at 3 months. *J Neurol Sci* 2005;234:99 –103.
- 194 Fure B, Bruun Wyller T, Thommessen B: Electrocardiographic and troponin t changes in acute ischaemic stroke. *J Intern Med* 2006;259:592-597.
- 195 Tatschl C, Stollberger C, Matz K, Yilmaz N, Eckhardt R, Nowotny M, Dachenhausen A, Brainin M: Insular involvement is associated with qt prolongation: Ecg abnormalities in patients with acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:47-53.
- 196 Gunalp M, Atalar E, Coskun F, Yilmaz A, Aksoyek S, Aksu NM, Sivri B: Holter monitoring for 24 hours in patients with thromboembolic stroke and sinus rhythm diagnosed in the emergency department. *Adv Ther* 2006;23:854-860.
- 197 Douen AG, Pageau N, Medic S: Serial electrocardiographic assessments significantly improve detection of atrial fibrillation 2.6-fold in patients with acute stroke. *Stroke* 2008;39:480-482.
- 198 Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M: Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: A systematic review. *Stroke* 2007;38:2935-2940.
- 199 Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R: Usefulness of ambulatory 7-day ecg monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004;35:1647-1651.
- 200 Lerakis S, Nicholson WJ: Part i: Use of echocardiography in the evaluation of patients with suspected cardioembolic stroke. *Am J Med Sci* 2005;329:310-316.

- 201 Kapral MK, Silver FL: Preventive health care, 1999 update: 2. Echocardiography for the detection of a cardiac source of embolus in patients with stroke. Canadian task force on preventive health care. *Cmaj* 1999;161:989-996.
- 202 de Bruijn SF, Agema WR, Lammers GJ, van der Wall EE, Wolterbeek R, Holman ER, Bollen EL, Bax JJ: Transesophageal echocardiography is superior to transthoracic echocardiography in management of patients of any age with transient ischemic attack or stroke. *Stroke* 2006;37:2531-2534.
- 203 Chiarella F, Santoro E, Domenicucci S, Maggioni A, Vecchio C: PredischARGE two-dimensional echocardiographic evaluation of left ventricular thrombosis after acute myocardial infarction in the gissi-3 study. *Am J Cardiol* 1998;81:822-827.
- 204 Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG: Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke prevention in atrial fibrillation iii investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1622-1626.
- 205 Kurth T, Moore S, Gaziano J, Kase C, Stampfer M, Berger K, Buring J: Healthy lifestyle and the risk of stroke in women. *Arch Intern Med* 2006;166:1403-1409.
- 206 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R: Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.
- 207 Neal B, MacMahon S, Chapman N: Effects of ace inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood pressure lowering treatment trialists' collaboration. *Lancet* 2000;356:1955-1964.
- 208 Staessen J, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze G, Birkenhager W, Bulpitt C, de Leeuw P, Dollery C, Fletcher A, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien E, Rosenfeld J, Rodicio J, Tuomilehto J, Zanchetti A: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The systolic hypertension in europe (Syst-Eur) trial investigators. *Lancet* 1997;350:757-764.
- 209 Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, Casiglia E, Kerlikowske K, Coope J: Antihypertensive drugs in very old people: A subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. Indana group. *Lancet* 1999;353:793-796.
- 210 \*\*\* Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Manolis A, Nilsson PM, Redon J, Struijker-Boudier HA, Viigimaa M, Adamopoulos S, Bertomeu V, Clement D, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, O'Brien E, Ponikowski P, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of H, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of C: 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension (esh) and of the european society of cardiology (esc). *Eur Heart J* 2007;28:1462-1536.
- 211 \*\*\* Mancia G: Optimal control of blood pressure in patients with diabetes reduces the incidence of macro- and microvascular events. *J Hypertens Suppl* 2007;25 Suppl 1:S7-12.
- 212 Black H, Elliott W, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White W, Neaton J, Grimm R, Hansson L, Lacourciere Y, Muller J, Sleight P, Weber M, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders R: Principal results of the controlled onset verapamil investigation of cardiovascular end points (convince) trial. *JAMA* 2003;289:2073-2082.
- 213 Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H:

- Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (life): A randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
- 214 Kizer J, Dahlof B, Kjeldsen S, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm L, Nieminen M, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Wachtell K, Edelman J, Snapinn S, Harris K, Devereux R: Stroke reduction in hypertensive adults with cardiac hypertrophy randomized to losartan versus atenolol: The losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45:46-52.
- 215 ALLHAT investigators: Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (allhat-llt). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
- 216 Ekblom T, Linjer E, Hedner T, Lanke J, De Faire U, Wester PO, Dahlof B, Schersten B: Cardiovascular events in elderly patients with isolated systolic hypertension. A subgroup analysis of treatment strategies in stop-hypertension-2. *Blood Press* 2004;13:137-141.
- 217 Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR: Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: Progressive requirement for multiple therapies (ukpds 49). Uk prospective diabetes study (ukpds) group. *JAMA* 1999;281:2005-2012.
- 218 Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study (cards): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.
- 219 Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Collins R, Beevers G, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, Mclnnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J: Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-scandinavian cardiac outcomes trial--lipid-lowering arm (ascot-lla). *Diabetes Care* 2005;28:1151-1157.
- 220 \*\*\* Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: A meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-125.
- 221 \*\*\* Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul P: Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: Systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902-2909.
- 222 Heart Protection Study Collaborative Group: Mrc/bhf heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- 223 Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ: Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The framingham study. *JAMA* 1988;259:1025-1029.
- 224 Abbott RD, Yin Y, Reed DM, Yano K: Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986;315:717-720.
- 225 Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N Engl J Med* 1988;318:937-941.
- 226 Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA* 1993;269:232-236.
- 227 Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M: Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* 1995;274:155-160.
- 228 Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Wada Y, Kondo T, Inaba Y, Tamakoshi A: Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among japanese men and women: The jacc study. *Am J Epidemiol* 2005;161:170-179.
- 229 Qureshi A, Suri M, Kirmani J, Divani A: Cigarette smoking among spouses: Another risk factor for stroke in women. *Stroke* 2005;36:74-76.

- 230 Shinton R, Beevers G: Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789-794.
- 231 Ong M, Glantz S: Cardiovascular health and economic effects of smoke-free workplaces. *Am J Med* 2004;117:32-38.
- 232 Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J: Alcohol consumption and risk of stroke: A meta-analysis. *JAMA* 2003;289:579-588.
- 233 Mukamal K, Ascherio A, Mittleman M, Conigrave K, Camargo C, Kawachi I, Stampfer M, Willett W, Rimm E: Alcohol and risk for ischemic stroke in men: The role of drinking patterns and usual beverage. *Ann Intern Med* 2005;142:11-19.
- 234 Bazzano LA, Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen CS, Duan X, Chen J, Wildman RP, Klag MJ, He J: Alcohol consumption and risk for stroke among chinese men. *Ann Neurol* 2007;62:569-578.
- 235 Lee C, Folsom A, Blair S: Physical activity and stroke risk: A meta-analysis. *Stroke* 2003;34:2475-2481.
- 236 Deplanque D, Masse I, Lefebvre C, Libersa C, Leys D, Bordet R: Prior tia, lipid-lowering drug use, and physical activity decrease ischemic stroke severity. *Neurology* 2006;67:1403-1410.
- 237 Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, Hennekens CH, Spiegelman D, Willett WC: Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999;282:1233-1239.
- 238 He K, Song Y, Daviglus M, Liu K, Van Horn L, Dyer A, Goldbourt U, Greenland P: Fish consumption and incidence of stroke: A meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004;35:1538-1542.
- 239 Mellen PB, Walsh TF, Herrington DM: Whole grain intake and cardiovascular disease: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;85:1495-1502.
- 240 Umesawa M, Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Kondo T, Inaba Y, Tanabe N, Tamakoshi A: Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: The jacc study. *Stroke* 2006;37:20-26.
- 241 He K, Merchant A, Rimm E, Rosner B, Stampfer M, Willett W, Ascherio A: Dietary fat intake and risk of stroke in male us healthcare professionals: 14 year prospective cohort study. *BMJ* 2003;327:777-782.
- 242 Howard B, Van Horn L, Hsia J, Manson J, Stefanick M, Wassertheil-Smoller S, Kuller L, LaCroix A, Langer R, Lasser N, Lewis C, Limacher M, Margolis K, Mysiw W, Ockene J, Parker L, Perri M, Phillips L, Prentice R, Robbins J, Rossouw J, Sarto G, Schatz I, Snetselaar L, Stevens V, Tinker L, Trevisan M, Vitolins M, Anderson G, Assaf A, Bassford T, Beresford S, Black H, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Gass M, Granek I, Greenland P, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix S, Hubbell F, Johnson K, Kotchen J: Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: The women's health initiative randomized controlled dietary modification trial. *JAMA* 2006;295:655-666.
- 243 Kurth T, Gaziano J, Berger K, Kase C, Rexrode K, Cook N, Buring J, Manson J: Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002;162:2557-2562.
- 244 Kurth T, Gaziano J, Rexrode K, Kase C, Cook N, Manson J, Buring J: Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation* 2005;111:1992-1998.
- 245 Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Sarti C, Mannisto S, Jousilahti P: Body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio on the risk of total and type-specific stroke. *Arch Intern Med* 2007;167:1420-1427.
- 246 Neter J, Stam B, Kok F, Grobbee D, Geleijnse J: Influence of weight reduction on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878-884.
- 247 Curioni C, Andre C, Veras R: Weight reduction for primary prevention of stroke in adults with overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD006062

- 248 Marniemi J, Alanen E, Impivaara O, Seppanen R, Hakala P, Rajala T, Ronnema T: Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:188-197.
- 249 Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan N, Greenland P, Heckbert S, Johnson K, Manson J, Sidney S, Trevisan M: Calcium/vitamin d supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007;115:846-854.
- 250 Tornwall M, Virtamo J, Korhonen P, Virtanen M, Albanes D, Huttunen J: Postintervention effect of alpha tocopherol and beta carotene on different strokes: A 6-year follow-up of the alpha tocopherol, beta carotene cancer prevention study. *Stroke* 2004;35:1908-1913.
- 251 \*\*\* Miller E, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma R, Appel L, Guallar E: Meta-analysis: High-dosage vitamin e supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
- 252 The Homocysteine Studies Collaboration: Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: A meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-2022.
- 253 Yang Q, Botto LD, Erickson JD, Berry RJ, Sambell C, Johansen H, Friedman JM: Improvement in stroke mortality in canada and the united states, 1990 to 2002. *Circulation* 2006;113:1335-1343.
- 254 Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, Sun N, Liu L, Xu X: Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: A meta-analysis. *Lancet* 2007;369:1876-1882.
- 255 Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ: Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. A prospective, observational study. *Ann Intern Med* 2001;135:1-8.
- 256 Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N: Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (hers ii). *JAMA* 2002;288:49-57.
- 257 \*\*\* Gabriel S, Carmona L, Roque M, Sanchez G, Bonfill X: Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002229.
- 258 Brunner R, Gass M, Aragaki A, Hays J, Granek I, Woods N, Mason E, Brzyski R, Ockene J, Assaf A, LaCroix A, Matthews K, Wallace R: Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: Results from the women's health initiative randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1976-1986.
- 259 Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML: Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-1477.
- 260 Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, Warlow C, Hafner B, Thompson E, Norton S: Randomised trial of prophylactic daily aspirin in british male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:313-316.
- 261 Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group: Final report on the aspirin component of the ongoing physicians' health study. *N Engl J Med* 1989;321:129-135.
- 262 ETDRS Investigators: Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early treatment diabetic retinopathy study report 14. *JAMA* 1992;268:1292-1300.
- 263 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the hypertension optimal treatment (hot) randomised trial. *Hot study group. Lancet* 1998;351:1755-1762.
- 264 de Gaetano G: Low-dose aspirin and vitamin e in people at cardiovascular risk: A randomised trial in general practice. Collaborative group of the primary prevention project. *Lancet* 2001;357:89-95.

- 265 Iso H, Hennekens C, Stampfer M, Rexrode K, Colditz G, Speizer F, Willett W, Manson J: Prospective study of aspirin use and risk of stroke in women. *Stroke* 1999;30:1764-1771.
- 266 Bartolucci A, Howard G: Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2006;98:746-750.
- 267 \*\*\* Berger J, Roncaglioni M, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown D: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: A sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306-313.
- 268 Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE: A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-1304.
- 269 \*\*\* Bhatt D, Fox K, Hacke W, Berger P, Black H, Boden W, Cacoub P, Cohen E, Creager M, Easton J, Flather M, Haffner S, Hamm C, Hankey G, Johnston S, Mak K, Mas J, Montalescot G, Pearson T, Steg P, Steinhubl S, Weber M, Brennan D, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol E: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
- 270 Hobson R, 2nd, Krupski W, Weiss D: Influence of aspirin in the management of asymptomatic carotid artery stenosis. *Va cooperative study group on asymptomatic carotid stenosis. J Vasc Surg* 1993;17:257-263.
- 271 Engelter S, Lyrer P: Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001458.
- 272 \*\*\* Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI: Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.
- 273 \*\*\* Rash A, Downes T, Portner R, Yeo W, Morgan N, Channer K: A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (waspo). *Age Ageing* 2007;36:151-156.
- 274 Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E: Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the birmingham atrial fibrillation treatment of the aged study, bafta): A randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
- 275 Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S: Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (active w): A randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-1912.
- 276 Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briet E: Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333:11-17.
- 277 \*\*\* Chambers BR, Donnan GA: Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001923.
- 278 Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-1428.
- 279 \*\*\* Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D: Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: Randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-1502.
- 280 \*\*\* North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *New England Journal of Medicine* 1991;325:445-453.
- 281 Baker WH, Howard VJ, Howard G, Toole JF: Effect of contralateral occlusion on long-term efficacy of endarterectomy in the asymptomatic carotid atherosclerosis study (acas). *Acas investigators. Stroke* 2000;31:2330-2334.

- 282 Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA: New evidence for stroke prevention: Scientific review. *JAMA* 2002;288:1388-1395.
- 283 The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group: Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *Lancet* 1995;345:209-212.
- 284 Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group: Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. Mayo asymptomatic carotid endarterectomy study group. *Mayo Clin Proc* 1992;67:513-518.
- 285 Derdeyn C: Carotid stenting for asymptomatic carotid stenosis: Trial it. *Stroke* 2007;38:715-720.
- 286 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.
- 287 Group P: Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995;108:710-717.
- 288 Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The heart outcomes prevention evaluation study investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
- 289 Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J: Use of ramipril in preventing stroke: Double blind randomised trial. *BMJ* 2002;324:699-702.
- 290 PROGRESS collaborative group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041.
- 291 Chobanian A, Bakris G, Black H, Cushman W, Green L, Izzo J, Jones D, Materson B, Oparil S, Wright J, Roccella E: The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The jnc 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
- 292 Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener H: Morbidity and mortality after stroke: Eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: Principal results of a prospective randomized controlled study (moses). *Stroke* 2005;36:1218-1226.
- 293 Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, Dormandy J: Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: Results from proactive (prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events 04). *Stroke* 2007;38:865-873.
- 294 \*\*\* Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein L, Hennerici M, Rudolph A, Sillese H, Simunovic L, Szarek M, Welch K, Zivin J: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.
- 295 \*\*\* Blanco M, Nombela F, Castellanos M, Rodriguez-Yanez M, Garcia-Gil M, Leira R, Lizasoain I, Serena J, Vivancos J, Moro MA, Davalos A, Castillo J: Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: A controlled randomized study. *Neurology* 2007;69:904-910.
- 296 Vivekananthan D, Penn M, Sapp S, Hsu A, Topol E: Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: Meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003;361:2017-2023.
- 297 Eidelman R, Hollar D, Hebert P, Lamas G, Hennekens C: Randomized trials of vitamin e in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2004;164:1552-1556.
- 298 \*\*\* Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud L, Simonetti R, Gluud C: Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;297:842-857.

- 299 Wald D, Law M, Morris J: Homocysteine and cardiovascular disease: Evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202.
- 300 Toole J, Malinow M, Chambless L, Spence J, Pettigrew L, Howard V, Sides E, Wang C, 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.
- 301 Bonna K, Njolstad I, Ueland P, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug J, Arnesen E, Rasmussen K: Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1578-1588.
- 302 Bazzano L, Reynolds K, Holder K, He J: Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;296:2720-2726.
- 303 VITATOPS Trial Study Group: The vitatops (vitamins to prevent stroke) trial: Rationale and design of an international, large, simple, randomised trial of homocysteine-lowering multivitamin therapy in patients with recent transient ischaemic attack or stroke. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:120-126.
- 304 \*\*\* Bassetti CL: Sleep and stroke. *Semin Neurol* 2005;25:19-32.
- 305 Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A: Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007;357:2262-2268.
- 306 Overell JR, Bone I, Lees KR: Interatrial septal abnormalities and stroke: A meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172-1179.
- 307 Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S: Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:797-802.
- 308 Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, Whisnant JP, Wiebers DO, Covalt JL, Petterson TM, Christianson TJ, Agmon Y: Patent foramen ovale: Innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:440-445.
- 309 Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J: Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-1746.
- 310 Wahl A, Krumdorf U, Meier B, Sievert H, Ostermayer S, Billinger K, Schwerzmann M, Becker U, Seiler C, Arnold M, Mattle HP, Windecker S: Transcatheter treatment of atrial septal aneurysm associated with patent foramen ovale for prevention of recurrent paradoxical embolism in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:377-380.
- 311 Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann M, Seiler C, Mattle HP, Meier B: Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:750-758.
- 312 \*\*\* 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.
- 313 \*\*\* Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
- 314 Algra A, van Gijn J: Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:197-199.
- 315 The Dutch TIA Trial Study Group: A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261-1266.
- 316 Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C: The united kingdom transient ischaemic attack (uk-tia) aspirin trial: Final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044-1054.

- 317 Campbell C, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl S: Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: A systematic review. *JAMA* 2007;297:2018-2024.
- 318 \*\*\* Chimowitz M, Lynn M, Howlett-Smith H, Stern B, Hertzberg V, Frankel M, Levine S, Chaturvedi S, Kasner S, Benesch C, Sila C, Jovin T, Romano J: Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:1305-1316.
- 319 \*\*\* CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (caprie). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
- 320 \*\*\* 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.
- 321 \*\*\* Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, Alvarez-Sabin J, Torres F: Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004296.
- 322 \*\*\* Halkes P, van Gijn J, Kappelle L, Koudstaal P, Algra A: Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (esprit): Randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-1673.
- 323 Chang YJ, Ryu SJ, Lee TH: Dose titration to reduce dipyridamole-related headache. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:258-262.
- 324 Diener H, Davidai G: Dipyridamole and headache. *Future Neurology* 2007;2:279-283.
- 325 \*\*\* Diener H, Bogousslavsky J, Brass L, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht H: 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.
- 326 Yusuf S, Zhao F, Mehta S, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox K, and the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndroms without st-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
- 327 Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP, Jr., Jackson CM, Pullicino P: A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-1451.
- 328 The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group: A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997;42:857-865.
- 329 \*\*\* Algra A: Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (esprit): A randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:115-124.
- 330 EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group: Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-1262.
- 331 Visser CA, Kan G, Meltzer RS, Lie KI, Durrer D: Long-term follow-up of left ventricular thrombus after acute myocardial infarction. A two-dimensional echocardiographic study in 96 patients. *Chest* 1984;86:532-536.
- 332 Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ, Goldman S, Chaparro S, Vahanian A, Halinen MO, Horrow J, Halperin JL: 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.
- 333 Dressler FA, Craig WR, Castello R, Labovitz AJ: Mobile aortic atheroma and systemic emboli: Efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:134-138.
- 334 Echiverri HC, Rubino FA, Gupta SR, Gujrati M: Fusiform aneurysm of the vertebrobasilar arterial system. *Stroke* 1989;20:1741-1747.

- 335 Engelter ST, Brandt T, Debette S, Caso V, Lichy C, Pezzini A, Abboud S, Bersano A, Dittrich R, Grond-Ginsbach C, Hausser I, Kloss M, Grau AJ, Tatlisumak T, Leys D, Lyrer PA: Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke* 2007;38:2605-2611.
- 336 \*\*\* Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ: Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107-116.
- 337 \*\*\* European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: Interim results from the mrc european carotid surgery trial. *Lancet* 1996;347:1591-1593.
- 338 \*\*\* Cina CS, Clase CM, Haynes RB: Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001081.
- 339 \*\*\* Rothwell P, Eliasziw M, Gutnikov S, Warlow C, HJM B, for the Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration: Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-924.
- 340 Bond R, Rerkasem K, AbuRahma AF, Naylor AR, Rothwell PM: Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD000160.
- 341 Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ: Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and nondisabling stroke. *Stroke* 2004;35:2855-2861.
- 342 Inzitari D, Eliasziw M, Sharpe BL, Fox AJ, Barnett HJ: Risk factors and outcome of patients with carotid artery stenosis presenting with lacunar stroke. North american symptomatic carotid endarterectomy trial group. *Neurology* 2000;54:660-666.
- 343 Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Alamowitch S, Fox AJ, Hachinski VC, Barnett HJ: Prognostic importance of leukoaraiosis in patients with symptomatic internal carotid artery stenosis. *Stroke* 2002;33:1651-1655.
- 344 \*\*\* Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin J-P, Larrue V, Lièvre M, Leys D, Bonneville J-F, Watelet J, Pruvo J-P, Albucher J-F, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touzé E, Giroud M, Hosseini H, Pillet J-C, Favrole P, Neau J-P, Ducrocq X, for the EVA-3S Investigators: Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *New England Journal of Medicine* 2006;355:1660-1671.
- 345 \*\*\* Ringleb PA, Allenberg JR, Berger J, Brückmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stingele R, Zeumer H, Hacke W: 30 day results from the space trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: A randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:1239-1247.
- 346 Yadav J, Sholey M, Kuntz R, Fayad P, Katzen B, Mishkel G, Bajwa T, Whitlow P, Strickman N, Jaff M, Popma J, Snead D, Cutlip D.E., Firth B, Ouriel K, for the Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *New England Journal of Medicine* 2004;351:1493-1501.
- 347 \*\*\* Cavatas Group: Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the carotid and vertebral artery transluminal angioplasty study (cavatas): A randomised trial. *Lancet* 2001;357:1729-1737.
- 348 Kastrup A, Groschel K: Carotid endarterectomy versus carotid stenting: An updated review of randomized trials and subgroup analyses. *Acta Chir Belg* 2007;107:119-128.
- 349 The 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.
- 350 Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG, Cloft HJ: Predictors

- of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2006;113:555-563.
- 351 Jiang WJ, Xu XT, Du B, Dong KH, Jin M, Wang QH, Ma N: Long-term outcome of elective stenting for symptomatic intracranial vertebrobasilar stenosis. *Neurology* 2007;68:856-858.
- 352 Jiang WJ, Xu XT, Du B, Dong KH, Jin M, Wang QH, Ma N: Comparison of elective stenting of severe vs moderate intracranial atherosclerotic stenosis. *Neurology* 2007;68:420-426.
- 353 Marks MP, Wojak JC, Al-Ali F, Jayaraman M, Marcellus ML, Connors JJ, Do HM: Angioplasty for symptomatic intracranial stenosis: Clinical outcome. *Stroke* 2006;37:1016-1020.
- 354 Fiorella D, Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, Niemann DB, Aagaard-Kienitz B, Hanel RA, Woo H, Rasmussen PA, Hopkins LN, Masaryk TJ, McDougall CG: Us multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atheromatous disease: Periprocedural results. *Stroke* 2007;38:881-887.
- 355 \*\*\* Bose A, Hartmann M, Henkes H, Liu HM, Teng MM, Szikora I, Berlis A, Reul J, Yu SC, Forsting M, Lui M, Lim W, Sit SP: A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: The wingspan study. *Stroke* 2007;38:1531-1537.
- 356 \*\*\* SSYLVIA Study investigators: Stenting of symptomatic atherosclerotic lesions in the vertebral or intracranial arteries (ssylvia): Study results. *Stroke* 2004;35:1388-1392.
- 357 Lindstrom E, Boysen G, Christiansen L, Nansen B, Nielsen P: Reliability of scandinavian neurological stroke scale. *Cerebrovasc Dis* 1991;1:103-107.
- 358 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.
- 359 Cavallini A, Micieli G, Marcheselli S, Quaglini S: Role of monitoring in management of acute ischemic stroke patients. *Stroke* 2003;34:2599-2603.
- 360 Ronning OM, Guldvog B: Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke* 1999;30:2033-2037.
- 361 Bamford J, Dennis M, Sandercock P, Burn J, Warlow C: The frequency, causes and timing of death within 30 days of a first stroke: The oxfordshire community stroke project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:824-829.
- 362 Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon WM, Frye RL, Whisnant JP: Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence, and mortality. *Stroke* 1992;23:1250-1256.
- 363 Barber M, Morton JJ, Macfarlane PW, Barlow N, Roditi G, Stott DJ: Elevated troponin levels are associated with sympathoadrenal activation in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:260-266.
- 364 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.
- 365 Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartlidge NE, Bamford JM, James OF, Alberti KG: Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: The uk glucose insulin in stroke trial (gist-uk). *Lancet Neurol* 2007;6:397-406.
- 366 Asplund K, Marke LA, Terent A, Gustafsson C, Wester P: Costs and gains in stroke prevention: European perspective. *Cerebrovasc Dis* 1993;3 (suppl):34-42.
- 367 Castillo J, Leira R, Garcia MM, Serena J, Blanco M, Davalos A: Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004;35:520-526.
- 368 Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA: Blood pressure and clinical outcomes in the international stroke trial. *Stroke* 2002;33:1315-1320.
- 369 Blood pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC): Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD000039.

- 370 Nazir FS, Overell JR, Bolster A, Hilditch TE, Lees KR: Effect of perindopril on cerebral and renal perfusion on normotensives in mild early ischaemic stroke: A randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:77-83.
- 371 COSSACS investigators: Cossacs (continue or stop post-stroke antihypertensives collaborative study): Rationale and design. *J Hypertens* 2005;23:455-458.
- 372 Thomas GN, Chan P, Tomlinson B: The role of angiotensin ii type 1 receptor antagonists in elderly patients with hypertension. *Drugs Aging* 2006;23:131-155.
- 373 Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P: Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA* 1996;276:1328-1331.
- 374 Kiers L, Davis SM, Larkins R, Hopper J, Tress B, Rossiter SC, Carlin J, Ratnaike S: Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:263-270.
- 375 van Kooten F, Hoogerbrugge N, Naarding P, Koudstaal PJ: Hyperglycemia in the acute phase of stroke is not caused by stress. *Stroke* 1993;24:1129-1132.
- 376 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.
- 377 Baird TA, Parsons MW, Barber PA, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, Colman PG, Jerums G, Chambers BR, Davis SM: The influence of diabetes mellitus and hyperglycaemia on stroke incidence and outcome. *J Clin Neurosci* 2002;9:618-626.
- 378 Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, Baird TA, Darby DG, Byrnes G, Tress BM, Davis SM: Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: A magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol* 2002;52:20-28.
- 379 Huff JS: Stroke mimics and chameleons. *Emerg Med Clin North Am* 2002;20:583-595.
- 380 Fukuda H, Kitani M, Takahashi K: Body temperature correlates with functional outcome and the lesion size of cerebral infarction. *Acta Neurol Scand* 1999;100:385-390.
- 381 Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL, Olsen TS: Body temperature in acute stroke: Relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet* 1996;347:422-425.
- 382 Castillo J, Davalos A, Noya M: Aggravation of acute ischemic stroke by hyperthermia is related to an excitotoxic mechanism. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:22-27.
- 383 Hajat C, Hajat S, Sharma P: Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: A meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 2000;31:410-414.
- 384 Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Scheider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ecass ii). *Lancet* 1998;352:1245-1251.
- 385 Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, Hennerici M: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute stroke. *JAMA* 1995;274:1017-1025.
- 386 \*\*\* Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E: Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD000213.
- 387 \*\*\* 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: Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of atlantis, ecass, and ninds rt-pa stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-774.

- 388 Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR: Importance of early ischemic computed tomography changes using aspects in ninds rtpa stroke study. *Stroke* 2005;36:2110-2115.
- 389 Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, Hill MD: Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian alteplase for stroke effectiveness study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:826-829.
- 390 van Oostenbrugge RJ, Hupperts RM, Lodder J: Thrombolysis for acute stroke with special emphasis on the very old: Experience from a single dutch centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:375-377.
- 391 Ringleb PA, Schwark C, Köhrmann M, Külkens S, Jüttler E, Hacke W, Schellinger PD: Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke in octogenarians: Selection by magnetic resonance imaging improves safety but does not improve outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:690-693.
- 392 Elkind MS, Prabhakaran S, Pittman J, Koroshetz W, Jacoby M, Johnston KC: Sex as a predictor of outcomes in patients treated with thrombolysis for acute stroke. *Neurology* 2007;68:842-848.
- 393 Hill MD, Buchan AM: Thrombolysis for acute ischemic stroke: Results of the canadian alteplase for stroke effectiveness study (cases). *CMAJ* 2005;172:1307-1312.
- 394 Bateman BT, Schumacher HC, Boden-Albala B, Berman MF, Mohr JP, Sacco RL, Pile-Spellman J: Factors associated with in-hospital mortality after administration of thrombolysis in acute ischemic stroke patients: An analysis of the nationwide inpatient sample 1999 to 2002. *Stroke* 2006;37:440-446.
- 395 \*\*\* Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Külkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soenne L, Toni D, Vanhooren G: Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the safe implementation of thrombolysis in stroke-monitoring study (sits-most): An observational study. *Lancet* 2007;369:275-282.
- 396 Katzan IL, Hammer MD, Furlan AJ, Hixson ED, Nadzam DM: Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: A cleveland update. *Stroke* 2003;34:799-800.
- 397 Graham GD: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: A meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003;34:2847-2850.
- 398 Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M, Demchuk AM, Moye LA, Hill MD, Wojner AW: Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004;351:2170-2178.
- 399 Molina CA, Ribo M, Rubiera M, Montaner J, Santamarina E, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, Huertas R, Purroy F, Delgado P, Alvarez-Sabin J: Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-mhz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2006;37:425-429.
- 400 Köhrmann M, Jüttler E, Fiebach JB, Huttner HB, Siebert S, Schwark C, Ringleb PA, Schellinger PD, Hacke W: Mri versus ct-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: A cohort study. *Lancet Neurol* 2006;5:661-667.
- 401 Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, Köhrmann M, Molina CA, Neumann-Haefelin T, Ribo M, Singer OC, Zaro-Weber O, Sobesky J: Mri-based and ct-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: An analysis of 1210 patients. *Stroke* 2007;38:2640-2645.
- 402 \*\*\* Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, Kemp S, Wijman CA, Marks MP, Albers GW: Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tpa therapy for acute stroke. *Stroke* 2007;38:2275-2278.
- 403 The Multicenter Acute Stroke Trial - Europe Study Group: Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996;335:145-150.

- 404 (MAST-I) Group: Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicentre acute stroke trial-italy. *Lancet* 1995;346:1509-1514.
- 405 Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, Fischer M, Furlan A, Kaste M, Lees KR, Soehngen M, Warach S: The desmoteplase in acute ischemic stroke trial (dias): A phase ii mri-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005;36:66-73.
- 406 Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, Sachara C, Soehngen M, Warach S, Hacke W: Dose escalation of desmoteplase for acute ischemic stroke (dedas): Evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006;37:1227-1231.
- 407 Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, Miyamoto S, Sasaki M, Inoue T: 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.
- 408 Nedeltchev K, Fischer U, Arnold M, Ballinari P, Haefeli T, Kappeler L, Brekenfeld C, Remonda L, Schroth G, Mattle HP: Long-term effect of intra-arterial thrombolysis in stroke. *Stroke* 2006;37:3002-3007.
- 409 IMS investigators: The interventional management of stroke (ims) ii study. *Stroke* 2007;38:2127-2135.
- 410 Macleod MR, Davis SM, Mitchell PJ, Gerraty RP, Fitt G, Hankey GJ, Stewart-Wynne EG, Rosen D, McNeil JJ, Bladin CF, Chambers BR, Herkes GK, Young D, Donnan GA: Results of a multicentre, randomised controlled trial of intra-arterial urokinase in the treatment of acute posterior circulation ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:12-17.
- 411 Brandt T, von Kummer R, Muller Kuppers M, Hacke W: Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* 1996;27:875-881.
- 412 Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Brückmann H, DelZoppo G: Intraarterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 1988;19:1216-1222.
- 413 \*\*\* Lindsberg PJ, Mattle HP: Therapy of basilar artery occlusion: A systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke* 2006;37:922-928.
- 414 \*\*\* Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, Lutsep HL, Nesbit GM, Grobelny T, Rymer MM, Silverman IE, Higashida RT, Budzik RF, Marks MP: Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: Results of the merci trial. *Stroke* 2005;36:1432-1438.
- 415 \*\*\* International-Stroke-Trial-Collaborative-Group: The international stroke trial (ist): A randomised trial if aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-1581.
- 416 \*\*\* CAST-Collaborative-Group: Cast:Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1641-1649.
- 417 Rödén-Jülig A, Britton M, Malmkvist K, Leijd B: Aspirin in the prevention of progressing stroke: A randomized controlled study. *J Intern Med* 2003;254:584-590.
- 418 \*\*\* AbESST investigators: Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: Results of a randomized phase 2 trial. *Stroke* 2005;36:880-890.
- 419 \*\*\* Adams HP, Jr., Effron MB, Torner J, Davalos A, Frayne J, Teal P, Leclerc J, Oemar B, Padgett L, Barnathan ES, Hacke W: Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: Results of an international phase iii trial. *Abciximab in emergency treatment of stroke trial (abestt-ii)*. *Stroke* 2008;39:87-99.
- 420 \*\*\* Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi TH, Ahuja AT, Chan FL, Fong KY, Law CB, Wong A: Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1588-1593.

- 421 \*\*\* Wong KS, Chen C, Ng PW, Tsoi TH, Li HL, Fong WC, Yeung J, Wong CK, Yip KK, Gao H, Wong HB: Low-molecular-weight heparin compared with aspirin for the treatment of acute ischaemic stroke in asian patients with large artery occlusive disease: A randomised study. *Lancet Neurol* 2007;6:407-413.
- 422 \*\*\* Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, Langohr HD, Bewermeyer H, Landgraf H, Hennerici M, Welzel D, Grave M, Brom J, Weidinger G: Treatment of acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: Results of the topas trial. *Therapy of patients with acute stroke (topas) investigators. Stroke* 2001;32:22-29.
- 423 \*\*\* Bath PM, Lindenstrom E, Boysen G, De Deyn P, Friis P, Leys D, Marttila R, Olsson J, O'Neill D, Orgogozo J, Ringelstein B, van der Sande J, Turpie AG: Tinzaparin in acute ischaemic stroke (taist): A randomised aspirin-controlled trial. *Lancet* 2001;358:702-710.
- 424 \*\*\* Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM: Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: A double-blind randomised study. *Haest study group. Heparin in acute embolic stroke trial. Lancet* 2000;355:1205-1210.
- 425 \*\*\* The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators: Low molecular weight heparinoid, org 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: A randomized controlled trial. *JAMA* 1998;279:1265-1272.
- 426 \*\*\* Gubitz G, Sandercock P, Counsell C: Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD000024.
- 427 Camerlingo M, Salvi P, Belloni G, Gamba T, Cesana BM, Mamoli A: Intravenous heparin started within the first 3 hours after onset of symptoms as a treatment for acute nonlacunar hemispheric cerebral infarctions. *Stroke* 2005;36:2415-2420.
- 428 Chamorro A, Busse O, Obach V, Toni D, Sandercock P, Reverter JC, Cervera A, Torres F, Davalos A: The rapid anticoagulation prevents ischemic damage study in acute stroke--final results from the writing committee. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:402-404.
- 429 Chamorro A: Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: Yes. *Stroke* 2006;37:3052-3053.
- 430 Sandercock P: Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: No. *Stroke* 2006;37:3054-3055.
- 431 \*\*\* 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.
- 432 \*\*\* Shuaib A, Lees KR, Lyden P, Grotta J, Davalos A, Davis SM, Diener HC, Ashwood T, Wasiewski WW, Emeribe U: Nxy-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2007;357:562-571.
- 433 \*\*\* Muir KW, Lees KR, Ford I, Davis S: Magnesium for acute stroke (intravenous magnesium efficacy in stroke trial): Randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:439-445.
- 434 Amaro S, Soy D, Obach V, Cervera A, Planas AM, Chamorro A: A pilot study of dual treatment with recombinant tissue plasminogen activator and uric acid in acute ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:2173-2175.
- 435 Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, Secades JJ, Mercadal J, Lopez S, Cobo E, Warach S, Sherman D, Clark WM, Lozano R: Oral citicoline in acute ischemic stroke: An individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002;33:2850-2857.
- 436 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.
- 437 Qureshi AI, Suarez JI, Yahia AM, Mohammad Y, Uzun G, Suri MF, Zaidat OO, Ayata C, Ali Z, Wityk RJ: Timing of neurologic deterioration in massive middle cerebral artery infarction: A multicenter review. *Crit Care Med* 2003;31:272-277.

- 438 Unterberg AW, Kiening KL, Hartl R, Bardt T, Sarrafzadeh AS, Lanksch WR: Multimodal monitoring in patients with head injury: Evaluation of the effects of treatment on cerebral oxygenation. *J Trauma* 1997;42:S32-37.
- 439 Righetti E, Celani MG, Cantisani TA, Sterzi R, Boysen G, Ricci S: Glycerol for acute stroke: A cochrane systematic review. *J Neurol* 2002;249:445-451.
- 440 Bereczki D, Liu M, do Prado GF, Fekete I: Mannitol for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD001153.
- 441 Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S: Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure after stroke. *Stroke* 2002;33:136-140.
- 442 \*\*\* Qizilbash N, Lewington SL, Lopez-Arrieta JM: Corticosteroids for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD000064
- 443 Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W: Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998;29:2461-2466.
- 444 Steiner T, Ringleb P, Hacke W: Treatment options for large hemispheric stroke. *Neurology* 2001;57(5 Suppl 2):S61-68.
- 445 Els T, Oehm E, Voigt S, Klisch J, Hetzel A, Kassubek J: Safety and therapeutical benefit of hemicraniectomy combined with mild hypothermia in comparison with hemicraniectomy alone in patients with malignant ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:79-85.
- 446 Vahedi K, Hofmeijer J, Jüttler E, Vicaut E, George B, Algra A, Amelink GJ, Schmiedeck P, Schwab S, Rothwell PM, Boussier MG, van der Worp HB, Hacke W: 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.
- 447 Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, Witte S, Jenetzky E, Hacke W: Decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery (destiny): A randomized, controlled trial. *Stroke* 2007;38:2518-2525.
- 448 Gupta R, Connolly ES, Mayer S, Elkind MS: Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: A systematic review. *Stroke* 2004;35:539-543.
- 449 Weimar C, Roth MP, Zillesen G, Glahn J, Wimmer ML, Busse O, Haberl RL, Diener HC: Complications following acute ischemic stroke. *Eur Neurol* 2002;48:133-140.
- 450 Horner J, Massey EW, Riski JE, Lathrop DL, Chase KN: Aspiration following stroke: Clinical correlates and outcome. *Neurology* 1988;38:1359-1362.
- 451 Prass K, Meisel C, Höflich C, Braun J, Halle E, Wolf T, Ruscher K, Victorov IV, Priller J, Dirnagl U, Volk HD, Meisel A: Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke t helper cell type 1-like immunostimulation. *J Exp Med* 2003;198:725-736.
- 452 Chamorro A, Amaro S, Vargas M, Obach V, Cervera A, Torres F, Planas AM: Interleukin 10, monocytes and increased risk of early infection in ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1279-1281.
- 453 Chamorro A, Horcajada JP, Obach V, Vargas M, Revilla M, Torres F, Cervera A, Planas AM, Mensa J: The early systemic prophylaxis of infection after stroke study: A randomized clinical trial. *Stroke* 2005;36:1495-1500.
- 454 \*\*\* Mazzone C, Chiodo GF, Sandercock P, Miccio M, Salvi R: Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD001922.
- 455 Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M: Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost* 2005;3:1187-1194.
- 456 \*\*\* Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, Landgraf H, Koppenhagen K, Harenberg J, Rektor I, Csanyi A, Schneider D, Klingelhofer J, Brom J, Weidinger G: Prophylaxis of thrombotic

- and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: Results of the protect trial. *Stroke* 2006;37:139-144.
- 457 \*\*\* Sherman DG, Albers GW, Bladin C, Fieschi C, Gabbai AA, Kase CS, O'Riordan W, Pineo GF: The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (prevail study): An open-label randomised comparison. *Lancet* 2007;369:1347-1355.
- 458 Reddy M, Gill SS, Rochon PA: Preventing pressure ulcers: A systematic review. *JAMA* 2006;296:974-984.
- 459 Forster A, Young J: Incidence and consequences of falls due to stroke: A systematic inquiry. *BMJ* 1995;311:83-86.
- 460 Mackintosh SF, Goldie P, Hill K: Falls incidence and factors associated with falling in older, community-dwelling, chronic stroke survivors (> 1 year after stroke) and matched controls. *Aging Clin Exp Res* 2005;17:74-81.
- 461 Mackintosh SF, Hill KD, Dodd KJ, Goldie PA, Culham EG: Balance score and a history of falls in hospital predict recurrent falls in the 6 months following stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:1583-1589.
- 462 Lamb SE, Ferrucci L, Volapto S, Fried LP, Guralnik JM: Risk factors for falling in home-dwelling older women with stroke: The women's health and aging study. *Stroke* 2003;34:494-501.
- 463 Aizen E, Shugaev I, Lenger R: Risk factors and characteristics of falls during inpatient rehabilitation of elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2007;44:1-12.
- 464 Teasell R, McRae M, Foley N, Bhardwaj A: The incidence and consequences of falls in stroke patients during inpatient rehabilitation: Factors associated with high risk. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:329-333.
- 465 Vassallo M, Vignaraja R, Sharma JC, Hallam H, Binns K, Briggs R, Ross I, Allen S: The effect of changing practice on fall prevention in a rehabilitative hospital: The hospital injury prevention study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:335-339.
- 466 Oliver D, Connelly JB, Victor CR, Shaw FE, Whitehead A, Genc Y, Vanoli A, Martin FC, Gosney MA: Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: Systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2007;334:82.
- 467 Ramnemark A, Nyberg L, Borssen B, Olsson T, Gustafson Y: Fractures after stroke. *Osteoporos Int* 1998;8:92-95.
- 468 Ramnemark A, Nilsson M, Borssen B, Gustafson Y: Stroke, a major and increasing risk factor for femoral neck fracture. *Stroke* 2000;31:1572-1577.
- 469 \*\*\* Pang MY, Eng JJ, Dawson AS, Gylfadottir S: The use of aerobic exercise training in improving aerobic capacity in individuals with stroke: A meta-analysis. *Clin Rehabil* 2006;20:97-111.
- 470 Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K: Low-dose vitamin d prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: A randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:187-192.
- 471 Sato Y, Asoh T, Kaji M, Oizumi K: Beneficial effect of intermittent cyclical etidronate therapy in hemiplegic patients following an acute stroke. *J Bone Miner Res* 2000;15:2487-2494.
- 472 Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ: Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD001255.
- 473 Gerberding JL: Hospital-onset infections: A patient safety issue. *Ann Intern Med* 2002;137:665-670.
- 474 Jorgensen L, Engstad T, Jacobsen BK: Self-reported urinary incontinence in noninstitutionalized long-term stroke survivors: A population-based study. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:416-420.

- 475 Thomas LH, Barrett J, Cross S, French B, Leathley M, Sutton C, Watkins C: Prevention and treatment of urinary incontinence after stroke in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD004462.
- 476 Meijer R, Ihnenfeldt DS, de Groot IJ, van Limbeek J, Vermeulen M, de Haan RJ: Prognostic factors for ambulation and activities of daily living in the subacute phase after stroke. A systematic review of the literature. *Clin Rehabil* 2003;17:119-129.
- 477 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;CD004462.
- 478 Dumoulin C, Korner-Bitensky N, Tannenbaum C: Urinary incontinence after stroke: Does rehabilitation make a difference? A systematic review of the effectiveness of behavioral therapy. *Top Stroke Rehabil* 2005;12:66-76.
- 479 Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R: Dysphagia after stroke: Incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke* 2005;36:2756-2763.
- 480 Mann G, Hankey GJ, Cameron D: Swallowing function after stroke: Prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke* 1999;30:744-748.
- 481 Dennis MS, Lewis SC, Warlow C: Routine oral nutritional supplementation for stroke patients in hospital (food): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:755-763.
- 482 Axelsson K, Asplund K, Norberg A, Alafuzoff I: Nutritional status in patients with acute stroke. *Acta Med Scand* 1988;224:217-224.
- 483 Axelsson K, Asplund K, Norberg A, Eriksson S: Eating problems and nutritional status during hospital stay of patients with severe stroke. *J Am Diet Assoc* 1989;89:1092-1096.
- 484 Finestone HM, Greene-Finestone LS, Wilson ES, Teasell RW: Malnutrition in stroke patients on the rehabilitation service and at follow-up: Prevalence and predictors. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:310-316.
- 485 Finestone HM, Greene-Finestone LS, Wilson ES, Teasell RW: Prolonged length of stay and reduced functional improvement rate in malnourished stroke rehabilitation patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77:340-345.
- 486 Dávalos A, Ricart W, Gonzalez-Huix F, Soler S, Marrugat J, Molins A, Suner R, Genis D: Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome. *Stroke* 1996;27:1028-1032.
- 487 Food trial collaboration: Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: Observational data from the food trial. *Stroke* 2003;34:1450-1456.
- 488 \*\*\* Dennis MS, Lewis SC, Warlow C: Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (food): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:764-772.
- 489 Norton B, Homer-Ward M, Donnelly MT, Long RG, Holmes GK: A randomised prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding after acute dysphagic stroke. *BMJ* 1996;312:13-16.
- 490 Hamidon BB, Abdullah SA, Zawawi MF, Sukumar N, Aminuddin A, Raymond AA: A prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding in patients with acute dysphagic stroke. *Med J Malaysia* 2006;61:59-66.
- 491 Callahan CM, Haag KM, Weinberger M, Tierney WM, Buchanan NN, Stump TE, Nisi R: Outcomes of percutaneous endoscopic gastrostomy among older adults in a community setting. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1048-1054.
- 492 Rickman J: Percutaneous endoscopic gastrostomy: Psychological effects. *Br J Nurs* 1998;7:723-729.
- 493 WHO: International classification of functioning disability and health: Geneva World Health Organisation, 2001,

- 494 Langhorne P, Dennis MS: Stroke units, an evidence based approach. London, BMJ Publishing group, 1998.
- 495 Lincoln NB, Husbands S, Trescoli C, Drummond AE, Gladman JR, Berman P: Five year follow up of a randomised controlled trial of a stroke rehabilitation unit. *BMJ* 2000;320:549.
- 496 Indredavik B, Slordahl SA, Bakke F, Rokseth R, Haheim LL: Stroke unit treatment. Long-term effects. *Stroke* 1997;28:1861-1866.
- 497 Early Supported Discharge Trialists: Services for reducing duration of hospital care for acute stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD000443.
- 498 Langhorne P, Taylor G, Murray G, Dennis M, Anderson C, Bautz-Holter E, Dey P, Indredavik B, Mayo N, Power M, Rodgers H, Ronning OM, Rudd A, Suwanwela N, Widen-Holmqvist L, Wolfe C: Early supported discharge services for stroke patients: A meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2005;365:501-506.
- 499 Ronning OM, Guldvog B: Outcome of subacute stroke rehabilitation: A randomized controlled trial. *Stroke* 1998;29:779-784.
- 500 \*\*\* Legg L, Langhorne P: Rehabilitation therapy services for stroke patients living at home: Systematic review of randomised trials. *Lancet* 2004;363:352-356.
- 501 Baron JC, Cohen LG, Cramer SC, Dobkin BH, Johansen-Berg H, Loubinoux I, Marshall RS, Ward NS: Neuroimaging in stroke recovery: A position paper from the first international workshop on neuroimaging and stroke recovery. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:260-267.
- 502 Barbay S, Plautz E, Friel K, Frost F, Stowe A, Dancause N, Wang H, Nudo R: Delayed rehabilitative training following a small ischaemic infarct in non-human primate primary cortex. *Soc Neurosci abstr* 2001;27:931-934.
- 503 Biernaskie J, Chernenko G, Corbett D: Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury. *J Neurosci* 2004;24:1245-1254.
- 504 Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG, Morelli D, Troisi E, Coiro P, Bragoni M: Early versus delayed inpatient stroke rehabilitation: A matched comparison conducted in Italy. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:695-700.
- 505 Salter K, Jutai J, Hartley M, Foley N, Bhogal S, Bayona N, Teasell R: Impact of early vs delayed admission to rehabilitation on functional outcomes in persons with stroke. *J Rehabil Med* 2006;38:113-117.
- 506 Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, Jones L, McAlpine C, Dick F, Taylor GS, Murray G: Medical complications after stroke: A multicenter study. *Stroke* 2000;31:1223-1229.
- 507 Diserens K, Michel P, Bogousslavsky J: Early mobilisation after stroke: Review of the literature. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:183-190.
- 508 Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, Donnan G: Inactive and alone: Physical activity within the first 14 days of acute stroke unit care. *Stroke* 2004;35:1005-1009.
- 509 \*\*\* Aziz N, Leonardi-Bee J, Walker M, Phillips M, Gladman J, Legg L: Therapy-based rehabilitation services for patients living at home more than one year after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD005952.
- 510 \*\*\* Kwakkel G, van Peppen R, Wagenaar RC, Wood Dauphinee S, Richards C, Ashburn A, Miller K, Lincoln N, Partridge C, Wellwood I, Langhorne P: Effects of augmented exercise therapy time after stroke: A meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2529-2539.
- 511 \*\*\* Langhorne P, Wagenaar R, Partridge C: Physiotherapy after stroke: More is better? *Physiother Res Int* 1996;1:75-88.
- 512 \*\*\* van der Lee JH, Snels IA, Beckerman H, Lankhorst GJ, Wagenaar RC, Bouter LM: Exercise therapy for arm function in stroke patients: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin Rehabil* 2001;15:20-31.

- 513 Evans A, Perez I, Harraf F, Melbourn A, Steadman J, Donaldson N, Kalra L: Can differences in management processes explain different outcomes between stroke unit and stroke-team care? *Lancet* 2001;358:1586-1592.
- 514 Kalra L, Dale P, Crome P: Improving stroke rehabilitation. A controlled study. *Stroke* 1993;24:1462-1467.
- 515 Stroke Unit Trialists' Collaboration: How do stroke units improve patient outcomes? A collaborative systematic review of the randomized trials. Stroke unit trialists collaboration. *Stroke* 1997;28:2139-2144.
- 516 \*\*\* van Peppen RP, Kwakkel G, Wood-Dauphinee S, Hendriks HJ, Van der Wees PJ, Dekker J: The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: What's the evidence? *Clin Rehabil* 2004;18:833-862.
- 517 \*\*\* Pollock A, Baer G, Langhorne P, Pomeroy V: Physiotherapy treatment approaches for the recovery of postural control and lower limb function following stroke: A systematic review. *Clin Rehabil* 2007;21:395-410.
- 518 \*\*\* Pomeroy VM, King LM, Pollock A, Baily-Hallam A, Langhorne P: Electrostimulation for promoting recovery of movement or functional ability after stroke. Systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2006;37:2441 - 2442.
- 519 \*\*\* Moseley AM, Stark A, Cameron ID, Pollock A: Treadmill training and body weight support for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002840.
- 520 Mehrholz J, Werner C, Kugler J, Pohl M: Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD006185.
- 521 de Wit DC, Buurke JH, Nijlant JM, Ijzerman MJ, Hermens HJ: The effect of an ankle-foot orthosis on walking ability in chronic stroke patients: A randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2004;18:550-557.
- 522 Gordon NF, Gulanick M, Costa F, Fletcher G, Franklin BA, Roth EJ, Shephard T: Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: An american heart association scientific statement from the council on clinical cardiology, subcommittee on exercise, cardiac rehabilitation, and prevention; the council on cardiovascular nursing; the council on nutrition, physical activity, and metabolism; and the stroke council. *Stroke* 2004;35:1230-1240.
- 523 Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, Giuliani C, Light KE, Nichols-Larsen D: Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: The excite randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296:2095-2104.
- 524 \*\*\* Legg LA, Drummond AE, Langhorne P: Occupational therapy for patients with problems in activities of daily living after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003585.
- 525 \*\*\* Walker M, Leonardi-Bee J, Bath P, Langhorn P, Dewey M, Corr S, Drummond A, Gilbertson L, Gladman J, Jongbloed L, Logan P, Parker C: Individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials of community occupational therapy for stroke patients. *Stroke* 2004;35:2226-2232.
- 526 Sackley C, Wade DT, Mant D, Atkinson JC, Yudkin P, Cardoso K, Levin S, Lee VB, Reel K: Cluster randomized pilot controlled trial of an occupational therapy intervention for residents with stroke in uk care homes. *Stroke* 2006;37:2336-2341.
- 527 Bath PM, Bath FJ, Smithard DG: Interventions for dysphagia in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000323.
- 528 DePippo KL, Holas MA, Reding MJ, Mandel FS, Lesser ML: Dysphagia therapy following stroke: A controlled trial. *Neurology* 1994;44:1655-1660.
- 529 Engelter ST, Gostynski M, Papa S, Frei M, Born C, Ajdacic-Gross V, Gutzwiller F, Lyrer PA: Epidemiology of aphasia attributable to first ischemic stroke: Incidence, severity, fluency, etiology, and thrombolysis. *Stroke* 2006;37:1379-1384.

- 530 \*\*\* Sellars C, Hughes T, Langhorne P: Speech and language therapy for dysarthria due to non-progressive brain damage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002088.
- 531 \*\*\* Greener J, Enderby P, Whurr R: Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000425.
- 532 Robey RR: The efficacy of treatment for aphasic persons: A meta-analysis. *Brain Lang* 1994;47:582-608.
- 533 Robey RR: A meta-analysis of clinical outcomes in the treatment of aphasia. *J Speech Lang Hear Res* 1998;41:172-187.
- 534 Pulvermuller F, Neininger B, Elbert T, Mohr B, Rockstroh B, Koebbel P, Taub E: Constraint-induced therapy of chronic aphasia after stroke. *Stroke* 2001;32:1621-1626.
- 535 Bhogal SK, Teasell R, Speechley M: Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. *Stroke* 2003;34:987-993.
- 536 \*\*\* Stroke Liaison Workers Collaboration: Meta-analysis of stroke liaison workers for patients and carers: Results by intervention characteristic. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:120.
- 537 O'Mahony PG, Rodgers H, Thomson RG, Dobson R, James OF: Satisfaction with information and advice received by stroke patients. *Clin Rehabil* 1997;11:68-72.
- 538 \*\*\* Forster A, Young J, Langhorne P: Medical day hospital care for the elderly versus alternative forms of care. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001730.
- 539 Kalra L, Evans A, Perez I, Melbourn A, Patel A, Knapp M, Donaldson N: Training carers of stroke patients: Randomised controlled trial. *BMJ* 2004;328:1099.
- 540 Johansson BB: Brain plasticity and stroke rehabilitation. The willis lecture. *Stroke* 2000;31:223-230.
- 541 Nair RD, Lincoln NB: Cognitive rehabilitation for memory deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD002293.
- 542 Lincoln NB, Majid MJ, Weyman N: Cognitive rehabilitation for attention deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD002842.
- 543 Bowen A, Lincoln NB: Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD003586.
- 544 Cicerone KD, Dahlberg C, Malec JF, Langenbahn DM, Felicetti T, Kneipp S, Ellmo W, Kalmar K, Giacino JT, Harley JP, Laatsch L, Morse PA, Catanese J: Evidence-based cognitive rehabilitation: Updated review of the literature from 1998 through 2002. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1681-1692.
- 545 Marinkovic S, Badlani G: Voiding and sexual dysfunction after cerebrovascular accidents. *J Urol* 2001;165:359-370.
- 546 Sjogren K, Fugl-Meyer AR: Adjustment to life after stroke with special reference to sexual intercourse and leisure. *J Psychosom Res* 1982;26:409-417.
- 547 Muller JE: Triggering of cardiac events by sexual activity: Findings from a case-crossover analysis. *Am J Cardiol* 2000;86:14F-18F.
- 548 McLean DE: Medical complications experienced by a cohort of stroke survivors during inpatient, tertiary-level stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:466-469.
- 549 Paolucci S, Antonucci G, Pratesi L, Traballes M, Lubich S, Grasso MG: Functional outcome in stroke inpatient rehabilitation: Predicting no, low and high response patients. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:228-234.
- 550 Hackett ML, Anderson CS: Predictors of depression after stroke: A systematic review of observational studies. *Stroke* 2005;36:2296-2301.
- 551 Paolucci S, Gandolfo C, Provinciali L, Torta R, Toso V: The italian multicenter observational study on post-stroke depression (destro). *J Neurol* 2006;253:556-562.

- 552 Linden T, Blomstrand C, Skoog I: Depressive disorders after 20 months in elderly stroke patients: A case-control study. *Stroke* 2007;38:1860-1863.
- 553 Thomas SA, Lincoln NB: Factors relating to depression after stroke. *Br J Clin Psychol* 2006;45:49-61.
- 554 Kauhanen M, Korpelainen JT, Hiltunen P, Brusin E, Mononen H, Maatta R, Nieminen P, Sotaniemi KA, Myllyla VV: Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. *Stroke* 1999;30:1875-1880.
- 555 \*\*\* van de Meent H, Geurts AC, Van Limbeek J: Pharmacologic treatment of poststroke depression: A systematic review of the literature. *Top Stroke Rehabil* 2003;10:79-92.
- 556 \*\*\* Hackett ML, Anderson CS, House AO: Management of depression after stroke: A systematic review of pharmacological therapies. *Stroke* 2005;36:1098-1103.
- 557 \*\*\* Bhogal SK, Teasell R, Foley N, Speechley M: Heterocyclics and selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment and prevention of poststroke depression. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1051-1057.
- 558 \*\*\* Anderson CS, Hackett ML, House AO: Interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003689.
- 559 \*\*\* House AO, Hackett ML, Anderson CS, Horrocks JA: Pharmaceutical interventions for emotionalism after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003690.
- 560 Lindgren I, Jonsson AC, Norrving B, Lindgren A: Shoulder pain after stroke: A prospective population-based study. *Stroke* 2007;38:343-348.
- 561 Vuagnat H, Chantraine A: Shoulder pain in hemiplegia revisited: Contribution of functional electrical stimulation and other therapies. *J Rehabil Med* 2003;35:49-54.
- 562 \*\*\* Price CI, Pandyan AD: Electrical stimulation for preventing and treating post-stroke shoulder pain: A systematic cochrane review. *Clin Rehabil* 2001;15:5-19.
- 563 Ada L, Foongchomcheay A, Canning C: Supportive devices for preventing and treating subluxation of the shoulder after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003863.
- 564 \*\*\* Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A: Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001133.
- 565 \*\*\* Satkunam LE: Rehabilitation medicine: 3. Management of adult spasticity. *CMAJ* 2003;169:1173-1179.
- 566 Lannin NA, Herbert RD: Is hand splinting effective for adults following stroke? A systematic review and methodologic critique of published research. *Clin Rehabil* 2003;17:807-816.
- 567 Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kasscieh VD, Marciniak C, Do M, Lee CH, Jenkins S, Turkel C: Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med* 2002;347:395-400.
- 568 van Kuijk AA, Geurts AC, Bevaart BJ, van Limbeek J: Treatment of upper extremity spasticity in stroke patients by focal neuronal or neuromuscular blockade: A systematic review of the literature. *J Rehabil Med* 2002;34:51-61.
- 569 Pittock SJ, Moore AP, Hardiman O, Ehler E, Kovac M, Bojakowski J, Al Khawaja I, Brozman M, Kanovsky P, Skorometz A, Slawek J, Reichel G, Stenner A, Timerbaeva S, Stelmasiak Z, Zifko UA, Bhakta B, Coxon E: A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type a (dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:289-300.
- 570 Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Johnson A, Brunner RM: Prospective assessment of tizanidine for spasticity due to acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:1155-1163.
- 571 Shah S, Vanclay F, Cooper B: Efficiency, effectiveness, and duration of stroke rehabilitation. *Stroke* 1990;21:241-246.

- 572 Wyller TB, Sodring KM, Sveen U, Ljunggren AE, Bautz-Holter E: Are there gender differences in functional outcome after stroke? *Clin Rehabil* 1997;11:171-179.
- 573 Chae J, Zorowitz RD, Johnston MV: Functional outcome of hemorrhagic and nonhemorrhagic stroke patients after in-patient rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil* 1996;75:177-182.
- 574 Falconer JA, Naughton BJ, Strasser DC, Sinacore JM: Stroke inpatient rehabilitation: A comparison across age groups. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:39-44.
- 575 Katz N, Hartman-Maeir A, Ring H, Soroker N: Functional disability and rehabilitation outcome in right hemisphere damaged patients with and without unilateral spatial neglect. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:379-384.
- 576 Ween JE, Alexander MP, D'Esposito M, Roberts M: Factors predictive of stroke outcome in a rehabilitation setting. *Neurology* 1996;47:388-392.
- 577 Gladman JR, Sackley CM: The scope for rehabilitation in severely disabled stroke patients. *Disabil Rehabil* 1998;20:391-394.
- 578 Rodgers H: The scope for rehabilitation in severely disabled stroke patients. *Disabil Rehabil* 2000;22:199-200.
- 579 van Peppen RP, Hendriks HJ, van Meeteren NL, Helders PJ, Kwakkel G: The development of a clinical practice stroke guideline for physiotherapists in the netherlands: A systematic review of available evidence. *Disabil Rehabil* 2007;29:767-783.
- 580 Kalra L, Eade J: Role of stroke rehabilitation units in managing severe disability after stroke. *Stroke* 1995;26:2031-2034.
- 581 Schmidt J, Drew-Cates J, Dombovy M: Severe disability after stroke: Outcome after inpatient rehabilitation. *Neurorehab Neural Repair* 1999;13:199-203.
- 582 Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, Waldemar G: Guidance for the preparation of neurological management guidelines by efns scientific task forces--revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004;11:577-581.
- 583 Hankey GJ, Warlow CP: Treatment and secondary prevention of stroke: Evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999;354:1457-1463.
- 584 Ringleb PA, Hacke W: [stent and surgery for symptomatic carotid stenosis. Space study results]. *Nervenarzt* 2007;78:1130-1137.

Перевод В.И. Скворцовой и Н.А. Шамалова