



Stroke

AHA/ASA GUIDELINE

2026 Guideline for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association

Endorsed by the American Association of Neurological Surgeons/Congress of Neurological Surgeons, Neurocritical Care Society, the Society for Academic Emergency Medicine, the Society of NeuroInterventional Surgery, and the Society of Vascular and Interventional Neurology.

The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists.

**Руководство 2026 года по раннему
ведению пациентов с острым
ишемическим инсультом:
Рекомендации Американской кардио-
логической ассоциации/Американской
ассоциации инсульта**

Перевод А.А. Науменко

Южно-Сахалинск

2026 год

ЦЕЛЬ: Руководство 2026 года по раннему ведению пациентов с острым ишемическим инсультом (ОИИ) заменяют Руководство 2018 года и обновление 2019 года, чтобы отразить последние достижения в области доказательной медицины. Целью данного обновленного Руководства является предоставление всеобъемлющего, современного, основанного на доказательствах свода рекомендаций, регламентирующих ведение пациента начиная с догоспитального этапа, лечение в остром периоде и раннее стационарное лечение осложнений, до инициации ранних мер вторичной профилактики. Целевая аудитория включает специалистов догоспитальной помощи, врачей, сотрудников смежных медицинских специальностей и администраторов лечебных учреждений.

МЕТОДЫ: В период с сентября по декабрь 2024 года был проведен поиск литературы, основанный преимущественно на исследованиях с участием людей, опубликованных на английском языке с момента выхода последних рекомендаций по ОИИ в 2018 году и их обновления в 2019 году, и проиндексированных в базах MEDLINE, PubMed, Cochrane Library, и других базах, релевантных для данной темы. Позднее, при необходимости, были добавлены дополнительные высокоэффективные исследования и статьи, опубликованные до марта 2025 года.

СТРУКТУРА: Настоящие рекомендации отражают самые современные и полные доказательные данные, доступные в области помощи при ОИИ. Ключевые обновления включают: интеграцию новых данных, касающихся выбора и критериев приемлемости для в/в ТЛТ, определения показаний для эндоваскулярной тромбэктомии (ЭВТ), а также ведения гипергликемии и дисфагии; специальное рассмотрение педиатрической популяции; и пересмотр подхода к противопоказаниям для в/в ТЛТ. Хотя данное Руководство отражает значительный прогресс, оно также обозначает пробелы в знаниях и подчеркивает настоятельную необходимость продолжения исследований для дальнейшего совершенствования и улучшения стратегий лечения.

ГЛАВНЫЕ ВЫВОДЫ

1. Мобильные инсультные комплексы (МИК) позволяют проводить быструю идентификацию и лечение пациентов с ОИИ, имеющих показания к в/в ТЛТ. Недавние исследования подтвердили преимущество МИК перед традиционными службами СМП, и, при наличии такой возможности, в руководство теперь включены рекомендации по использованию МИК, основанные на доказанной безопасности и эффективности данной методики.
2. Определение оптимального пункта транспортировки для пациентов с подозрением на инсульт на догоспитальном этапе остается сложной задачей. Предыдущие рекомендации предусматривали транспортировку в ближайшее лечебное учреждение, способное провести в/в ТЛТ. Учитывая новые данные, настоящее Руководство одобряет учет особенностей местной системы здравоохранения и прямую транспортировку в ближайшую больницу, способную

- выполнить ЭВТ, при отсутствии хорошо функционирующих систем с быстрыми процедурами межбольничной транспортировки.
3. В/в ТЛТ является основой медикаментозного лечения пациентов с ОИИ. Учитывая данные многочисленных международных исследований, показавших не уступающую эффективность и потенциальные преимущества тенектеплазы по сравнению с альтеплазой, новые рекомендации одобряют использование либо альтеплазы, либо тенектеплазы в течение 4,5-часового терапевтического окна. Кроме того, мы подчеркиваем важность быстрого проведения в/в ТЛТ у соответствующих критериям пациентов с инвалидизирующим неврологическим дефицитом (вне зависимости от балла по шкале NIHSS) в течение 4,5-часового окна без необходимости отбора с помощью методов расширенной нейровизуализации. Также рекомендации поддерживают возможность в/в ТЛТ в расширенном временном окне для отдельных пациентов с инсультом неизвестного времени начала или при давности от 4,5 до 9 часов, с использованием критериев расширенной нейровизуализации (например, несоответствие DWI/ FLAIR или перфузионного исследования).
 4. Для пациентов с не инвалидизирующим неврологическим дефицитом (например, изолированный сенсорный синдром - *неврологический симптомокомплекс, при котором у пациента наблюдаются исключительно нарушения чувствительности (например, онемение, покалывание, ощущение "ползания мурашек", снижение или искажение чувствительности) без сопутствующих двигательных, речевых, зрительных или других неврологических нарушений*) в 4,5-часовом окне исследования не продемонстрировали пользу в/в ТЛТ. В этой популяции предпочтительной и рекомендуемой является двойная антиагрегантная терапия.
 5. Новые исследования изучили роль адъювантной антитромботической терапии (такой как аргатробан и эптифибатид), применяемой одновременно с в/в ТЛТ. Эти исследования не показали преимуществ, и, следовательно, адъювантные антитромботические препараты не рекомендуются для улучшения исходов в/в ТЛТ.
 6. Эндоваскулярная тромбэктомия (ЭВТ) утвердилась в качестве стандартного лечения пациентов с ОИИ вследствие окклюзии крупного сосуда на основании многочисленных РКИ. Новые данные поддерживают расширение показаний на группы пациентов, ранее считавшихся неподходящими. В частности, несколько исследований указывают на то, что ЭВТ приносит пользу некоторым пациентам с большим объемом ишемического ядра, определенным с помощью диагностической нейровизуализации.
 7. На основании нескольких исследований, показавших улучшение функциональных исходов по сравнению только с медикаментозной терапией, рекомен-

дации также дают сильную рекомендацию в пользу ЭВТ для пациентов с окклюзией базилярной артерии, поступивших в течение 24 часов от начала симптомов и с баллом по шкале NIHSS ≥ 10 .

8. Впервые в рекомендации включены положения о интервенционном лечении педиатрических пациентов с ОИИ. Хотя предстоит еще много работы по адаптации догоспитальных и стационарных протоколов ведения инсульта для детей, экспертный консенсус и недавние исследования подчеркивают важность раннего распознавания инсульта у детей и подтверждают безопасность и потенциальную пользу эндоваскулярных вмешательств у отдельных педиатрических пациентов с ОИИ. Эти рекомендации служат основой для будущих руководств и охватывают все этапы оказания помощи детям с острым инсультом.
9. Ведение гликемии у пациентов с ОИИ было пересмотрено по сравнению с предыдущими рекомендациями. Интенсивный контроль уровня глюкозы в диапазоне 4.4–7.2 ммоль/л не рекомендуется для улучшения клинического исхода, поскольку он повышает риск развития тяжелой гипогликемии.
10. Несколько новых исследований оценили эффективность и безопасность снижения АД после проведения в/в ТЛТ и ЭВТ у взрослых пациентов. Новые данные свидетельствуют о том, что более интенсивное снижение АД не улучшает функциональный исход после в/в ТЛТ и может быть вредным после ЭВТ. Поэтому интенсивное снижение систолического АД до уровня < 140 мм рт. ст. не рекомендуется, даже в условиях достижения полной реперфузии (TICI-3).

ПРЕАМБУЛА

Начиная с 1990 года, Американская кардиологическая ассоциация (АНА) и Американская ассоциация по инсульту (ААИ) преобразуют научные данные в рекомендации по клинической практике, направленные на улучшение цереброваскулярного здоровья. Эти рекомендации, основанные на систематических методах оценки и классификации доказательств, закладывают основу для оказания качественной помощи при цереброваскулярных заболеваниях. АНА и ААИ спонсируют разработку и публикацию рекомендаций по клинической практике без коммерческой поддержки, а члены ассоциаций участвуют в написании и рецензировании документов на добровольной основе.

Рекомендации по клинической практике при инсульте содержат положения, применимые к пациентам с цереброваскулярной патологией или с риском ее развития. Основное внимание уделяется медицинской практике в США, однако многие аспекты являются актуальными для пациентов во всем мире. Хотя следует признать, что рекомендации могут использоваться для обоснования регуляторных или страховых решений, их главная цель — повышение качества медицинской помощи и соблюдение интересов пациентов. Рекомендации призваны определять стандарты

практики, отвечающие потребностям пациентов в большинстве, но не во всех обстоятельствах, и не должны заменять клиническое суждение. Более того, изложенные положения следует рассматривать с учетом индивидуальных ценностей, предпочтений и сопутствующих состояний каждого конкретного пациента.

АНА и ASA прилагают все усилия, чтобы группы по разработке рекомендаций обладали необходимым опытом и были репрезентативны для более широкого медицинского сообщества. Это достигается за счет привлечения экспертов из самых разных областей, представляющих недостаточно представленные группы населения, различные интеллектуальные подходы, географические регионы и спектры клинической практики, а также за счет приглашения к участию организаций профессиональных сообществ со смежными интересами и компетенциями. АНА и ASA используют строгую политику и методы разработки рекомендаций, направленные на минимизацию систематических ошибок и предотвращение неправомерного влияния. В рекомендации АНА и ASA внесен ряд изменений, чтобы сделать их более краткими и удобными для пользователя. Рекомендации написаны и представлены в формате модульных информационных блоков. Каждый такой блок включает таблицу с рекомендациями, краткий обзор, пояснительный текст, относящийся к конкретным рекомендациям, и, при необходимости, схемы принятия решений или дополнительные таблицы. Другими изменениями стало добавление в большинство разделов рубрик «Пробелы в знаниях» и «Перспективы будущих исследований».

*Нэрисса Ко, доктор медицинских наук, магистр наук об управлении
Председатель Наблюдательного комитета по научным заявлениям Совета АНА по инсульту*

ЧТО НОВОГО И ВАЖНОГО

Таблица 1. Данная таблица содержит избранные новые и меняющие клиническую практику рекомендации, появившиеся с момента публикации предыдущей версии руководства, и не является исчерпывающим списком всех обновлений.

Заголовок раздела	Рекомендации 2025 года
Новые и значимые рекомендации по педиатрии	
2.3. Догоспитальная оценка и оказание помощи	Класс 2b. Для педиатрических пациентов с подозрением на ОИИ, транспортируемых СМП, полезность стандартных скрининговых шкал для взрослых является неопределенной, поскольку они плохо выявляют инсульт у детей. Более новые педиатрические скрининговые инструменты демонстрируют хорошую межэкспертную надежность; однако их чувствительность, специфичность и прогностическая ценность в условиях догоспитального этапа еще предстоит определить, и их полезность в настоящее время неизвестна
3.2. Первичные, сосудистые и мультимодальные методы визуализации	Класс 2a. У педиатрических пациентов с подозрением на ОИИ целесообразно выполнение экстренной нейро- и сосудистой визуализации с помощью МРТ/МР-ангиографии сосудов шеи и интракраниальных сосудов для выявления пациентов с окклюзией крупного сосуда, а также для дифференциальной диагностики артериального ишемического инсульта, геморрагического инсульта и состояний, имитирующих инсульт
	Класс 2a. У педиатрических пациентов с подозрением на ОИИ при отсутствии возможности быстрого (≤ 25 минут) проведения МРТ, целесообразно выполнение экстренной нейро- и сосудистой визуализации с помощью КТ/КТ-ангиографии сосудов шеи и интракраниальных сосудов, для выявления пациентов с окклюзией крупного сосуда
4.6.1. Принятие решений по в/в ТЛТ	Класс 2b. У педиатрических пациентов в возрасте от 28 дней до 18 лет с подтвержденным ОИИ, поступивших в течение 4,5 часов от начала симптомов и имеющих инвалидизирующий неврологический дефицит, может быть рассмотрено проведение в/в ТЛТ с использованием альтеплазы, поскольку ее применение является безопасным, однако эффективность остается неопределенной
4.7.5. Эндоваскулярная тромбэктомия у детей	Класс 2a. У педиатрических пациентов в возрасте от 6 лет и старше с острыми неврологическими симптомами и ишемическим инсультом вследствие окклюзии крупного сосуда, поступивших в течение 6 часов от начала симптомов, эндоваскулярная тромбэктомия может быть эффективной для улучшения функциональных исходов, если она выполняется опытными нейроинтервенционистами
	Класс 2a. У педиатрических пациентов в возрасте от 6 лет и старше с острыми неврологическими симптомами и ишемическим инсультом вследствие окклюзии крупного сосуда, поступивших в период от 6 до 24 часов от начала симптомов, и при наличии потенциально жизнеспособной мозговой ткани, эндоваскулярная тромбэктомия может быть эффективной для улучшения функциональных исходов
	Класс 2b. У педиатрических пациентов в возрасте от 28 дней до 6 лет с острыми неврологическими симптомами (включая впервые возникший судорожный приступ) и ишемическим инсультом вследствие окклюзии крупного сосуда, поступивших в течение 24 часов от начала симптомов и при наличии потенциально жизнеспособной мозговой ткани, проведение ЭВТ нейроинтервенционистами, имеющими опыт работы с детьми, может быть целесообразным для улучшения функциональных исходов
Новые и значимые общие рекомендации	
	Класс 3: Отсутствие пользы. В регионах с хорошо скоординированной системой оказания помощи при инсульте и наличием местной больницы(-ц), способной ка-

2.4. Определение пункта назначения службой СМП	<p>чественно проводить в/в ТЛТ и осуществлять вторичную межбольничную транспортировку, прямая доставка пациентов с подозрением на окклюзию крупного сосуда в удаленный (например, в 45-60 минутах езды) центр с возможностью проведения ЭВТ по сравнению с транспортировкой в ближайшее ПСО не улучшает клинические исходы через 3 месяца</p>
	<p>Класс 1. Больницы и специалисты службы СМП должны заключать соглашения и разрабатывать протоколы, обеспечивающие приоритетную межбольничную транспортировку пациентов с острым инсультом, нуждающихся в оказании помощи более высокого уровня, с целью сокращения времени от поступления в первую больницу до перевода из нее (door-in-door-out). Основная цель: Создание формализованной и эффективной системы быстрого перевода пациента из ПСО, где ему провели диагностику и начали лечение (например, в/в ТЛТ), в центр с возможностью выполнения ЭВТ</p>
2.5. Роль мобильных инсультных комплексов	<p>Класс 1. Для пациентов с подозрением на ОИИ рекомендуется использовать мобильные инсультные комплексы (МИК) вместо стандартных служб СМП там, где они доступны, для транспортировки и оказания помощи пациентам, имеющим показания к в/в ТЛТ, с целью обеспечения максимально возможного снижения времени "от начала симптомов до лечения" и улучшения функциональных исходов</p>
2.9. Организация и интеграция компонентов	<p>Класс 1. Стационары с возможностью выполнения ЭВТ при ОИИ должны разработать систему для комплексного мониторинга ключевых временных показателей и других процессов, связанных с ЭВТ (напр. время "от двери до пункции", успешность реперфузии), а также отдаленных исходов у пациентов</p> <p>Класс 1. Стационары с возможностью выполнения ЭВТ при ОИИ должны проводить аттестацию нейроинтервенционистов на основе установленных и согласованных стандартов обучения и сертификации</p>
4.3. Контроль артериального давления	<p>Класс 3: Отсутствие пользы. У пациентов с ОИИ легкой и средней степени тяжести, которым проведена в/в ТЛТ, не рекомендуется интенсивное снижение систолического АД (целевой уровень <140 мм рт. ст. по сравнению с <180 мм рт. ст.), поскольку это не связано с улучшением функционального исхода</p> <p>Класс 3: Вред. У пациентов с ОИИ вследствие окклюзии крупного сосуда в бассейне передней циркуляции, у которых успешно достигнута реканализация с помощью ЭВТ (mTICI 2b, 2c или 3) и отсутствуют другие показания для целевого контроля АД, интенсивное снижение систолического АД до целевого уровня <140 мм рт. ст. в течение первых 72 часов является вредным и не рекомендуется</p>
4.5. Контроль уровня глюкозы	<p>Класс 3: Отсутствие пользы. У госпитализированных пациентов с ОИИ и гипергликемией не рекомендуется проводить терапию с помощью внутривенного введения инсулина с целью достижения уровня глюкозы в крови в диапазоне 4.4–7.2 ммоль/л для улучшения функциональных исходов через 3 месяца</p>
4.6.1. Принятие решения о в/в ТЛТ	<p>Класс 1. Взрослым пациентам с ОИИ, имеющим показания к в/в ТЛТ в пределах 4,5 часов с момента появления симптомов, лечение должно быть начато как можно быстрее. При этом необходимо обеспечить безопасное введение препарата и избежать потенциальных задержек, связанных с проведением дополнительных методов расширенной нейровизуализации (КТ/МР-ангиография и КТ/МР-перфузия)</p>
4.6.2. Выбор тромболитического препарата	<p>Класс 1. Взрослым пациентам с ОИИ, поступившим в течение 4,5 часов от появления симптомов или последнего момента, когда они были в норме, и имеющим показания к в/в ТЛТ, рекомендуется назначение теноктепалзы в дозе 0,25 мг/кг (максимум 25 мг) или альтепалзы в дозе 0,9 мг/кг для улучшения функциональных исходов</p>
4.6.3. Внутривенный тромболизис в расширенном	<p>Класс 2а. У пациентов с ОИИ, у которых по данным автоматизированного перфузионного исследования выявлена жизнеспособная пенумбра, и которые: (а) проснулись с симптомами инсульта в пределах 9 часов от середины сна, или (б)</p>

временном окне	находятся в промежутке от 4,5 до 9 часов с момента последнего контакта, может быть целесообразным проведение в/в ТЛТ для улучшения функциональных исходов
4.7.2. Эндоваскулярная тромбэктомия для взрослых	Класс 1. Пациентам с ОИИ вследствие проксимальной окклюзии крупного сосуда в бассейне передней циркуляции (BCA или сегмент М1 СМА), поступившим в течение 6 часов от начала симптомов, с баллом по NIHSS ≥ 6 , предшествующим баллом по mRS от 0 до 1 и ASPECTS от 3 до 10, рекомендуется проведение ЭВТ для улучшения функциональных исходов и снижения смертности
	Класс 1. Отобранным пациентам с ОИИ вследствие проксимальной окклюзии крупного сосуда в бассейне передней циркуляции (BCA или сегмент М1 СМА), поступившим в период от 6 до 24 часов от начала симптомов, в возрасте <80 лет, с баллом по NIHSS ≥ 6 , предшествующим баллом по mRS от 0 до 1, ASPECTS от 3 до 5 и без признаков значительного масс-эффекта на нейровизуализации, рекомендуется проведение ЭВТ для улучшения функциональных исходов и снижения смертности
	Класс 2а. У отобранных пациентов† с ОИИ вследствие проксимальной окклюзии крупного сосуда в бассейне передней циркуляции (BCA или сегмент М1 СМА), поступивших в течение 6 часов от начала симптомов, в возрасте <80 лет, с баллом по NIHSS ≥ 6 , предшествующим баллом по mRS от 0 до 1, ASPECTS от 0 до 2 и без признаков значительного масс-эффекта на нейровизуализации, проведение ЭВТ является целесообразным для улучшения функциональных исходов и снижения смертности
	Класс 2а. У пациентов с ОИИ вследствие проксимальной окклюзии крупного сосуда в бассейне передней циркуляции (BCA или сегмент М1 СМА), поступивших в течение 6 часов от начала симптомов, с баллом по NIHSS ≥ 6 и ASPECTS ≥ 6 , у которых предыдущий балл по mRS = 2, проведение ЭВТ является целесообразным для улучшения функциональных исходов и снижения накопленной инвалидизации
4.7.3. Инсульт в вертебробазилярном бассейне (задняя циркуляция)	Класс 1. Пациентам с ОИИ вследствие окклюзии базилярной артерии, с исходным баллом по mRS от 0 до 1, баллом по шкале NIHSS ≥ 10 при поступлении и PC-ASPECTS ≥ 6 (минимальное ишемическое повреждение), рекомендуется проведение ЭВТ в течение 24 часов от начала симптомов для достижения лучшего функционального исхода и снижения смертности
4.7.4. Эндоваскулярные техники	Класс 3: Отсутствие пользы. При ведении пациентов с ОИИ вследствие окклюзии крупного сосуда предоперационное введение тирофибана перед проведением ЭВТ нецелесообразно для улучшения функционального исхода через 90 дней
4.8. Антиагрегантная терапия	Класс 2а. У пациентов с легким (NIHSS ≤ 5) некардиоэмболическим ОИИ или ТИА высокого риска (ABCD2 ≥ 4), поступивших в течение 24–72 часов от начала инсульта (или с NIHSS 4–5 в течение 24 часов), которым не проводилась в/в ТЛТ, при предполагаемой атеросклеротической причине (стеноз $\geq 50\%$ интра- или экстракраниальной артерии, который мог быть причиной симптомов, или наличие острых инфарктов на визуализации, предполагающих происхождение от атеросклероза крупной артерии), целесообразно назначение двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) (клопидогрел и аспирин) в течение 21 дня с последующим переходом на монотерапию для снижения 90-дневного риска повторного инсульта
4.9. Антикоагулянтная терапия	Класс 2а. У тщательно отобранных (например, с легким инсультом) на фоне ФП, стратегия раннего начала пероральной антикоагулянтной терапии (варфарин или ПОАК) после инсульта сопряжена с низким риском и является целесообразной по сравнению со стратегией отсроченного начала антикоагуляции, хотя эффективность ранней антикоагуляции для предотвращения ранних повторных инсультов не установлена

5.2. Дисфагия	Класс 2а. У пациентов с инсультом, страдающих дисфагией, лечение с помощью глоточной электростимуляции может быть полезным для снижения тяжести дисфагии и уменьшения риска аспирации
6.2. Отек головного мозга (Консервативное лечение)	Класс 3: Отсутствие пользы. У пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с обширным полушарным инфарктом применение внутривенного глибенкламида не приводит к улучшению функционального исхода и не рекомендуется

1. ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в Соединенных Штатах у более 600 000 человек случается первый ишемический инсульт, и примерно у 200 000 происходит повторный инсульт [1]. Более 9 миллионов американцев в возрасте 20 лет и старше сообщают о перенесенном инсульте, а общая распространенность оценивается в 3,3% [1]. Распространенность инсульта в США продолжает расти по мере старения населения. По оценкам, к 2030 году еще 3,4 миллиона взрослых американцев (3,9% взрослого населения) перенесут инсульт, что означает увеличение более чем на 20% по сравнению с 2012 годом [2].

Инсульты происходят непропорционально чаще среди лиц с неблагоприятным социально-экономическим положением или негативными социальными детерминантами здоровья, включая экономическую нестабильность, низкий уровень образования, проживание в неблагополучных районах и проживание в штатах, входящих в так называемый "Пояс инсульта" США [3,4]. На ишемические инсульты приходится более 80% всех инсультов в Соединенных Штатах и более 60% всех инсультов в мире.

Инсульт также является одной из ведущих причин смерти и инвалидности [1]. Почти половина людей, переживших инсульт более 6 месяцев, зависят от посторонней помощи как минимум в одном из видов повседневной активности [5]. Кумулятивное повреждение мозга в результате инсульта и повторных событий в дальнейшем способствует последующему когнитивному снижению [6]. Подобно заболеваемости, смертность от инсульта также непропорционально затрагивает лиц с неблагоприятными социально-экономическими условиями или негативными социальными детерминантами здоровья.

Данные, касающиеся обследования и лечения пациентов с ОИИ, продолжают появляться, открывая огромный потенциал для улучшения помощи и исходов для пациентов с инсультом. Целью настоящих рекомендаций является интеграция этих обновленных доказательств для предоставления современного, всеобъемлющего свода рекомендаций по острому обследованию и лечению пациентов с ОИИ.

1.1. Область применения рекомендаций

Настоящие рекомендации посвящены обследованию и лечению взрослых пациентов с ОИИ и призваны обновить и заменить "Рекомендации АНА и ASA 2018 года по раннему ведению пациентов с ОИИ" и их обновление 2019 года [7,8]. Рекомендации



предоставляют общие положения, основанные на современных доступных доказательствах, чтобы помочь клиницистам, оказывающим помощь взрослым пациентам с ОИИ. При наличии достаточной доказательной базы рекомендации также включают положения, касающиеся педиатрических пациентов с ОИИ. В процессе разработки этих рекомендаций Рабочая группа провела обзор ранее опубликованных рекомендаций и научных заявлений АНА и ASA. Эти документы служат ресурсом для читателей и позволяют избежать повторения уже существующих рекомендаций. Например, первичная профилактика, вторичная профилактика и ведение пациентов с ишемическим инсультом после острого периода были признаны выходящими за рамки данных рекомендаций, учитывая наличие отдельных руководств по этим темам.

Целью данных рекомендаций является охват всего процесса неотложного обследования и раннего ведения пациента с ОИИ (**Рисунок 1**). Сюда входит:

- Самое раннее взаимодействие с системой здравоохранения на догоспитальном этапе (Раздел 2).
- Раннее обследование и лечение (Разделы 2, 3 и 4).
- Стационарное ведение пациентов с ОИИ (Разделы 5 и 6).

При принятии решений в отношении лечения конкретного пациента необходимо также учитывать местные ресурсы и опыт, специфические клинические обстоятельства, предпочтения пациента, а также любые новые доказательства, опубликованные после выхода этих рекомендаций. В рекомендациях также обозначен ряд областей, где данные ограничены, и подчеркнута необходимость дальнейших исследований.

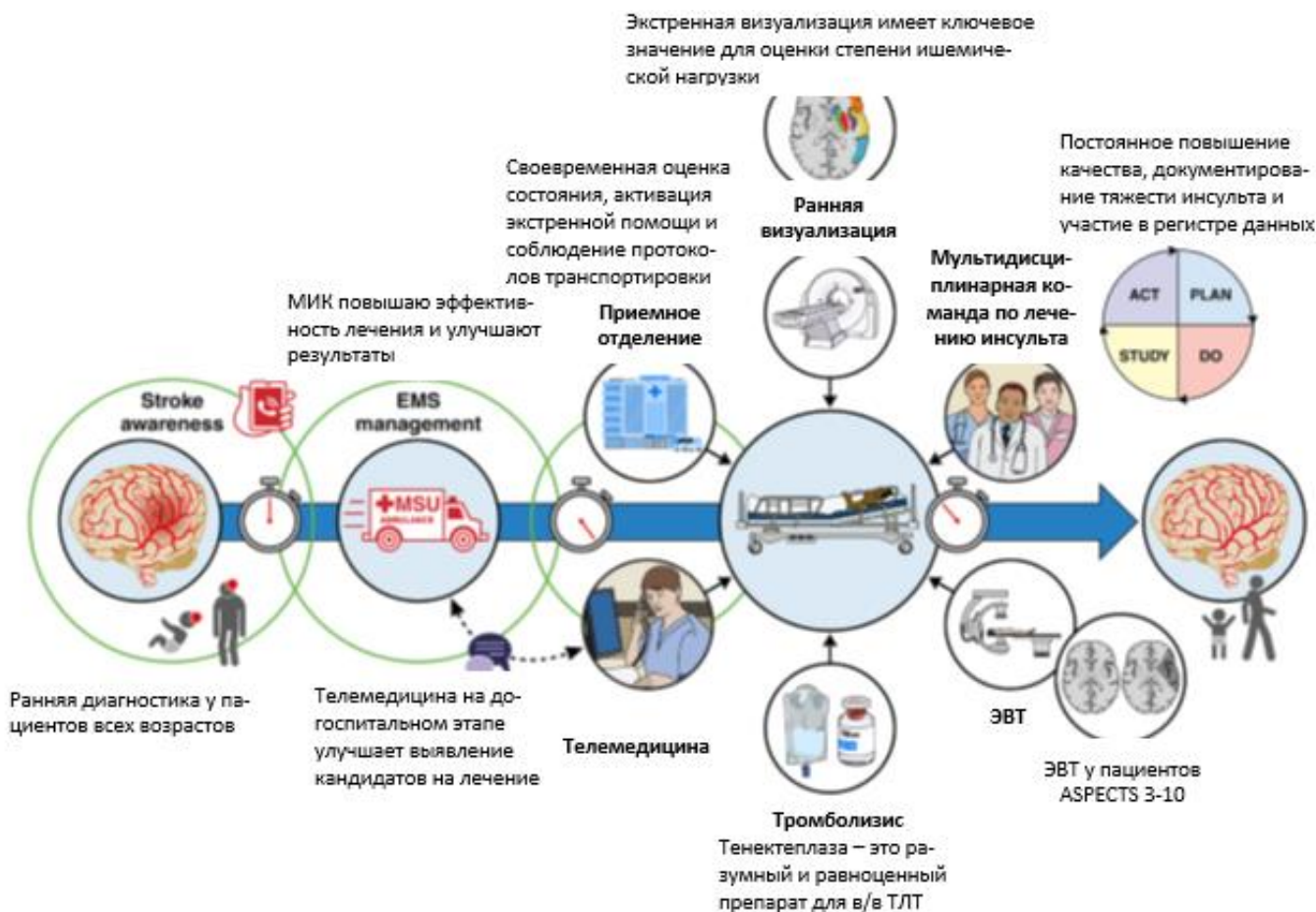


Рисунок 1. История болезни пациента с острым ишемическим инсультом.

Фазы лечения и ключевые этапы ведения пациента выделены для обеспечения наилучшего функционального результата.

МНК – мобильные инсультные комплексы; ЭВТ – эндоваскулярная тромбэктомия.

2. СИСТЕМЫ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ПРИ ИНСУЛЬТЕ И ДОГОСПИТАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ

2.1. Осведомленность об инсульте (на уровне населения)

Рекомендации по осведомленности об инсульте (на уровне населения)		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
I	B-R	1. Для широкой общественности рекомендуется внедрение образовательных программ по распознаванию инсульта у пациентов всех возрастов и необходимости обращения за неотложной помощью. Эти программы должны внедряться силами руководителей в сфере общественного здравоохранения и местных сообществ, а также медицинскими специалистами, чтобы сократить пробелы в знаниях о предупреждающих признаках инсульта и повысить готовность к его возникновению [1–10].
I	B-NR	2. Образовательные программы для широкой общественности по распознаванию инсульта должны быть разработаны с охватом разнообразных сообществ и групп населения (т.е. с учетом различий по возрасту, расе и этнической принадлежности, биологическому полу, а также других социальных детерминант здоровья, таких как уровень образования, доход и район проживания). Это

		необходимо для сокращения пробелов в знаниях о предупреждающих признаках инсульта и повышения готовности к нему среди всех демографических групп [1–4,9–12].
I	B-NR	3. Образовательные программы для широкой общественности по распознаванию инсульта должны носить постоянный, долгосрочный характер для улучшения устойчивых знаний о предупреждающих признаках инсульта и повышения готовности к нему с течением времени [4,7,11].
I	B-NR	4. Помимо широкой общественности, целевые образовательные программы по инсульту должны получать специалисты СМП, врачи (включая специалистов первичного звена) и другой медицинский персонал. Это необходимо для сокращения догоспитальных задержек и максимального увеличения числа пациентов, имеющих показания к экстренному лечению ишемического инсульта (напр. к в/в ТЛТ) [13–16].

Краткий обзор

Информированность об инсульте, включающая знание ключевых предупреждающих признаков и симптомов инсульта, и готовность к инсульту, то есть знание правильных действий при появлении симптомов, имеют критическое значение для сокращения задержек при оказании неотложной помощи. Предыдущие исследования демонстрируют, что существуют серьезные пробелы в информированности об инсульте и задержки в обращении за помощью после появления симптомов среди всего населения, причем неравенство наблюдается по расовому признаку, полу, возрасту и другим социально-демографическим характеристикам [10,12,17–19]. Повышение уровня знаний и готовности к инсульту среди населения способно сократить время доставки в приемное отделение, уменьшить задержки в диагностике и лечении, а также увеличить число пациентов, имеющих показания к в/в ТЛТ и ЭВТ. В конечном счете, сокращение задержек в диагностике и лечении может снизить заболеваемость и смертность от ОИИ. Ранее опубликованная литература показала потенциал образовательных вмешательств в повышении уровня знаний и готовности к инсульту [1,2,20], и эти данные легли в основу приведенных выше рекомендаций.

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Отсутствие осведомленности о предупреждающих признаках инсульта и о необходимости вызова СМП при появлении симптомов способствует задержкам в доставке в больницу и потенциально снижает число пациентов, имеющих показания к проведению реперфузионной терапии. Как рандомизированные [1,2], так и нерандомизированные исследования [3–9] продемонстрировали краткосрочное повышение уровня знаний и готовности к инсульту после внедрения образовательных программ, нацеленных на детей и взрослых. К таким программам относятся, в том числе, мероприятия, проводимые в школьной среде [1,5]. Некоторые исследования также показали изменения в объективном поведении, например, в использовании службы СМП [6,8,21]. За исключением двух РКИ, данные, подтверждающие эту рекомендацию, носят в основном наблюдательный характер и имеют ряд ограничений. Тем не менее,

потенциальная польза таких образовательных программ значительно перевешивает связанные с ними риски.

2. Неравенство в оказании помощи при инсульте, выражающееся в задержках доставки в больницу, использовании службы СМП и различиях в частоте лечения в зависимости от расы, возраста, этнической принадлежности и других социально-демографических факторов, хорошо документировано [10,12,19]. Кроме того, исследования показали, что образовательные программы, адаптированные с учетом культурных особенностей, нацеленные на конкретные уязвимые группы населения и учитывающие барьеры в доступе к медицинской помощи, могут повысить уровень знаний и готовности к инсульту среди демографических групп, подверженных риску задержек в получении помощи [1–4,7,9]. Примером такой инициативы является программа RAPIDO, разработанная в виде акронима для повышения осведомленности и распознавания симптомов инсульта среди испаноязычного населения [22]. Подобные данные должны учитываться при разработке будущих программ, направленных на изменение поведения как пациентов, так и медицинских работников.
3. Несмотря на данные, свидетельствующие об улучшении информированности и готовности к инсульту после образовательных программ [7], некоторые исследования, оценивающие сохранение знаний с течением времени, показали, что эти знания не сохраняются в долгосрочной перспективе [4,11]. Хотя оптимальные сроки повторных обучающих программ неизвестны, потенциальное снижение осведомленности и готовности к инсульту со временем должно учитываться при разработке будущих образовательных программ.
4. Учитывая ключевую роль СМП в быстрой транспортировке пациентов с инсультом в больницы, обладающие необходимыми возможностями для лечения, а также частоту контактов пациентов с медработниками вне приемного отделения при появлении симптомов инсульта, программы по повышению осведомленности об инсульте среди медицинских специалистов также способствуют увеличению частоты проведения реперфузионной терапии и повышению ее эффективности. Предыдущие программы, специально нацеленные на персонал СМП [13,14] и амбулаторных медицинских работников [15,16], продемонстрировали повышение частоты использования СМП, улучшение распознавания инсульта сотрудниками СМП и увеличение числа предварительных уведомлений больниц со стороны СМП.

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Существуют ограничения в исследованиях этой области. В частности, лишь немногие программы продемонстрировали эффективность в изменении поведения пациентов (т.е. вызов СМП) [6,8] или в увеличении частоты проведения реперфузионной терапии. Это может быть связано с такими факторами, как

сложность изучения индивидуального поведения пациентов после образовательных программ (из-за проблем с размером выборки и частотой событий) или с известными трудностями в трансляции медицинских знаний в изменение поведения. Некоторые предыдущие исследования использовали показатели лечения на уровне больницы или сообщества как способ измерения изменений в поведении [23]. Например, было показано, что образовательная программа, внедренная в приемном отделении, была связана с улучшением частоты в/в ТЛТ при ОИИ в сообществе, тогда как многокомпонентная программа, включавшая работу с сообществом, такого эффекта не дала [23].

- Необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания барьеров в распознавании инсульта и вызове СМП, оптимальной структуры образовательных и поведенческих программ при подозрении на инсульт, наиболее эффективных способов информирования населения о роли очевидцев и членов семьи [1,3,5] в распознавании инсульта и активации СМП, стратегий для поддержания знаний с течением времени [24].

2.2. Системы СМП

Рекомендации по системам СМП		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
I	B-NR	1. Органы, определяющие политику в сфере здравоохранения, должны создавать региональные системы оказания помощи при инсульте для расширения доступа к терапии, эффективность которой зависит от времени. Эти системы должны включать определение: <ul style="list-style-type: none"> • а) лечебных учреждений, оказывающих первичную неотложную помощь, включая проведение в/в ТЛТ, и • б) центров, способных выполнять ЭВТ с обеспечением комплексного перипроцедурного лечения, куда при наличии показаний должна быть организована быстрая транспортировка [1].
I	B-NR	2. Руководители служб СМП совместно с местными экспертами, региональными или государственными органами и медицинскими властями должны разрабатывать догоспитальные протоколы сортировки. Это необходимо для обеспечения быстрой идентификации пациентов с подозрением на инсульт, их оценки с помощью валидированного инструмента скрининга инсульта и приоритетной транспортировки в наиболее подходящие сосудистые центры [2–13].
2a	B-NR	3. Мониторинг и обратная связь по показателям качества, связанным с догоспитальной помощью, могут быть полезны для сокращения временных задержек от начала симптомов до проведения реперфузионного лечения, а также для повышения вероятности выписки пациента домой [14–16].

Краткий обзор

Догоспитальная координация имеет решающее значение для своевременного лечения пациентов и существенно влияет на клинические исходы. Региональные координационные органы по инсульту должны обеспечить организацию систем таким образом, чтобы четко определялись возможности больниц по оказанию помощи при

инсульте, а протоколы маршрутизации в доступные сосудистые центры соответствующего уровня были справедливыми для всего населения. Также важно оценивать, анализировать и предоставлять обратную связь по показателям качества догоспитальной помощи в рамках непрерывного улучшения качества.

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Системы здравоохранения должны функционировать скоординировано для ускорения оказания помощи при ОИИ. Классификация сосудистых центров и их уровни экспертизы основаны на критериях, установленных АНА и ASA. В сотрудничестве с региональными органами общественного здравоохранения и администрациями, СМП и сосудистые центры должны разрабатывать политику транспортировки и протоколы в рамках инсультных сетей, учитывая расстояния и доступные центры на региональном уровне, справедливого для всего населения. Примером служит программа IMPROVE Stroke Care, направленная на улучшение региональной системы помощи в рамках комплексных инсультных сетей, включая программу улучшения качества. Эта программа успешно улучшила проведение в/в ТЛТ как в периферийных ("spoke"), так и в центральных ("hub") учреждениях сети и выявила возможности для постоянного улучшения качества [1].
2. Протоколы догоспитальной сортировки должны устанавливаться на региональном уровне, причем выбор инструмента скрининга является частью этого комплексного регионального подхода. Выбор инструмента скрининга более подробно обсуждается в разделе 2.3 «Догоспитальная оценка и ведение».
3. Для догоспитальной помощи при инсульте предложены показатели качества: отправка бригады в течение 90 секунд после вызова; документальное подтверждение проведения догоспитального скрининга на инсульт; проверка уровня глюкозы; определение времени «последнего контакта в норме»; время на месте происшествия ≤ 15 минут; предварительное уведомление больницы, включая специфические для инсульта детали и установку внутривенного катетера. Соблюдение этих показателей ассоциировано с сокращением времени от контакта с СМП до оценки и проведения в/в ТЛТ в принимающей больнице, а также с более высокой вероятностью выписки домой [14–16]. За исключением времени на месте происшествия ≤ 15 минут, эти показатели также могут применяться к мобильным инсультным комплексам (МИК).

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Требуется больше доказательств, касающихся преимуществ скоординированной, региональной системы помощи при инсульте.

- Больше доказательств, касающихся пользы от стандартизации догоспитальной помощи с использованием чек-листов, а также унификации или интеграции догоспитальной и больничной документации, вместе с оценкой показателей качества и обратной связью, было бы полезно для облегчения контроля качества и непрерывного улучшения работы [17].

2.3. Оценка и лечение на догоспитальном этапе

Рекомендации по оценке и лечению на догоспитальном этапе		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
Диспетчер		
2a	B-NR	1. Использование диспетчером СМП телефонного инструмента оценки инсульта является целесообразным и может быть полезным для раннего выявления инсульта, сокращения времени на месте происшествия и/или определения приоритетности транспортировки [1,2].
Персонал СМП		
I	A	2. Для пациентов с подозрением на инсульт, транспортируемых СМП, рекомендуется использование краткого инструмента оценки инсульта для улучшения его раннего выявления, включая инсульт вследствие окклюзии крупного сосуда [3,4].
I	B-NR	3. Для пациентов с подозрением на инсульт, бригада СМП должна передать предварительное уведомление принимающей больнице о поступлении пациента с подозрением на инсульт, чтобы сократить время внутрибольничного обследования, увеличить частоту проведения в/в ТЛТ и снизить смертность [5,6].
3: нет преимуществ	B-R	4. У пациентов с подозрением на инсульт, транспортируемых СМП, не рекомендуется проводить дистанционное ишемическое кондиционирование путем нагнетания манжеты для измерения АД на руке, так как это не улучшает функциональный исход [7].
3: вред	A	5. У пациентов с подозрением на инсульт, догоспитальное начало лечения инсульта трансдермальным тринитратом глицерина (ТТГ, нитроглицерином) не улучшает функциональный исход и потенциально вредно [8–11].
3: нет преимуществ	B-R	6. У пациентов с подозрением на инсульт, интенсивный контроль АД на догоспитальном этапе с целевым значением систолического АД 130–140 мм рт. ст. не улучшает функциональный исход [12].
2b	B-NR	7. Для педиатрических пациентов с подозрением на инсульт, полезность стандартных скрининговых шкал для взрослых является неопределенной, поскольку они плохо справляются с выявлением инсульта у детей. Более новые педиатрические скрининговые инструменты демонстрируют хорошую межэкспертную надежность; однако их чувствительность, специфичность и прогностическая ценность в условиях догоспитального этапа еще предстоит определить, и их полезность в настоящее время неизвестна [13–16].

Краткий обзор

Специалисты СМП играют ключевую роль в раннем выявлении и ведении пациентов с подозрением на инсульт. Использование специализированных обучающих модулей для диспетчеров доказано улучшает распознавание инсульта [17]. Рекомендуется использование диспетчерами СМП структурированных телефонных инструментов оценки инсульта для облегчения более раннего его выявления и сокращения

времени на месте происшествия [1,2]. После прибытия на место применение бригадами СМП догоспитальных шкал инсульта, таких как Цинциннатская догоспитальная шкала инсульта (CPSS), Лос-Анджелесский догоспитальный скрининг инсульта (LAPSS) и шкала быстрой оценки окклюзии артерий (RACE), эффективно для раннего выявления инсульта, включая окклюзии крупных сосудов, хотя они и не являются диагностическими [3,4]. Предварительное уведомление принимающей больницы со стороны СМП улучшает временные показатели лечения и исходы, включая увеличение частоты в/в ТЛТ и снижение смертности [5,6].

Перспективные технологии, такие как ЭЭГ и краниальные акселерометры, демонстрируют потенциал в догоспитальном выявлении инсульта, но требуют дальнейшей валидации [18–20]. Напротив, некоторые вмешательства не показали пользы. Дистанционное ишемическое кондиционирование и догоспитальное применение нитроглицерина не были связаны с улучшением функциональных исходов и могут причинять вред, особенно в случаях внутримозгового кровоизлияния [7–11]. Аналогично, раннее снижение АД до 130–140 мм рт. ст. не было полезным и может быть вредным при ишемическом инсульте [12]. Для педиатрических случаев шкалы для взрослых показывают низкую эффективность, и, хотя педиатрические инструменты демонстрируют надежность, их клиническое применение в полевых условиях остается неопределенным [13–16].

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Систематический обзор 2024 года, включавший 24 исследования, оценивал распознавание инсульта диспетчерами СМП. В 19 из 24 исследований (79%) сообщалось об использовании скринингового инструмента, включая шкалу CPSS (3 исследования), шкалу FAST (3 исследования), систему/программное обеспечение определения медицинского приоритета (MPDS, 8 исследований) или локально разработанный протокол или другую систему (5 исследований). При использовании общей диспетчерской системы чувствительность для выявления инсульта составляла от 41,0% до 83,0%, а положительная прогностическая ценность — от 30,2% до 82,9%. При использовании специфической шкалы для инсульта чувствительность колебалась от 48,0% до 80,0%, а положительная прогностическая ценность — от 24,0% до 87,7%. Для группы, где применялось местное структурированное интервью, не проводилось интервью или метод не указывался, чувствительность составляла от 17,9% до 58,3% [2]. Данные в основном поступали из США, Европы и Австралии, и эти выводы подтверждались более ранними отчетами [21–26]. Ретроспективное исследование, анализировавшее данные Национальной информационной системы СМП (NEMESIS) о 966 745 пациентах в США, доставленных СМП в период с 2012 по 2016 год, оценивало влияние жалоб, зафиксированных при диспетчеризации, на временные интервалы догоспитальной помощи пациентам с

подозрением на инсульт. Примерно 37% вызовов, зарегистрированных диспетчером, были идентифицированы бригадами СМП как подозрение на инсульт. По сравнению с вызовами, не связанными с инсультом, вызовы с идентифицированным инсультом имели более короткое время на месте происшествия: 57,4% из них соответствовали целевому показателю ≤ 15 минут против 48,0% для вызовов без инсульта [1]. Эти данные подчеркивают важность роли диспетчеров СМП в распознавании симптомов инсульта и необходимость постоянного совершенствования этой работы.

2. Несколько догоспитальных шкал инсульта способствуют раннему выявлению пациентов с острым инсультом. Кокрановский обзор 2019 года идентифицировал 8 шкал, при этом шкалы CPSS и LAPSS были наиболее тщательно изучены в догоспитальных условиях. Средняя чувствительность LAPSS составила 0,83 (95% ДИ, 0,75–0,89), а средняя специфичность — 0,93 (95% ДИ, 0,88–0,96). В более качественном исследовании шкалы CPSS сообщалось о чувствительности 0,89 (95% ДИ, 0,86–0,91) и специфичности 0,69 (95% ДИ, 0,65–0,73) [27]. В последнее время были разработаны догоспитальные инструменты для выявления инсульта вследствие окклюзии крупного сосуда в бассейне передней циркуляции. Исследование PRESTO 2021 года оценило точность 8 догоспитальных шкал для выявления окклюзии крупного сосуда: RACE, G-FAST, CG-FAST, LAMS, CPSS, PASS, C-STAT и FAST-PLUS. Исследование, проведенное в Нидерландах, включило 1039 пациентов, из которых у 120 (12%) была подтверждена окклюзия крупного сосуда по данным КТ-ангиографии. Площадь под ROC-кривой (AUC) варьировала от 0,72 до 0,83 [3]. Эти результаты отражают данные другого крупного исследования из Нидерландов, которое выявило 7 догоспитальных шкал инсульта с точностью от 0,79 до 0,89. Чувствительность колебалась от 38% до 62%, а специфичность — от 78% до 88% [28]. Использование шкал инсульта на догоспитальном этапе помогает специалистам СМП выявлять пациентов, нуждающихся в срочном вмешательстве; но эти шкалы не являются диагностическими [4].
3. Предварительное уведомление больницы со стороны СМП существенно улучшает обследование и лечение пациентов с ОИИ. Крупное исследование, включившее 371 988 пациентов, доставленных СМП и зарегистрированных в регистре Get With The Guidelines–Stroke, показало, что предварительное уведомление приводит к улучшению исходов, включая сокращение времени "от двери до визуализации" (26 против 31 минуты), сокращение времени "от двери до иглы" (78 против 80 минут), Повышение частоты в/в ТЛТ в рекомендуемые сроки (82,8% против 79,2%) [5]. Данные из регистра инсульта имени Пола Коверделла (Массачусетс) показали, что предварительное уведомление ассоциировано с снижением вероятности внутрибольничной смертности среди пациентов с инсультом [6]. Несмотря на свою пользу, предварительное

уведомление СМП остается недостаточно используемым - только две трети подходящих пациентов получают эту услугу.

4. Исследование RESIST представляло собой рандомизированное, двойное слепое, контролируемое плацебо клиническое исследование, проведенное в Дании с участием 1500 пациентов с догоспитальными симптомами инсульта давностью ≤ 4 часов. Вмешательство проверяло, улучшает ли дистанционное ишемическое прекондиционирование, первоначально проведенное в машине СМП с использованием надувной манжеты на одной верхней конечности (давление ≤ 200 мм рт. ст.) и продолженное в стационаре, функциональный исход (сдвиг балла по шкале mRS через 90 дней) по сравнению с фиктивной манжетой (давление 20 мм рт. ст.). В общей сложности 902 пациента имели целевой диагноз инсульта (82% ишемических, 18% геморрагических). Дистанционное ишемическое прекондиционирование не было достоверно связано с улучшением исходов или различиями в серьезных нежелательных явлениях, и это оставалось верным для вторичных конечных точек, оценивающих исходы в зависимости от подтипа инсульта и использования реперфузионной терапии. Ограничения включали низкую приверженность лечению (62,6%) и легкую степень тяжести инсульта на исходном уровне (медиана NIHSS 5 баллов) с высокой частотой использования реперфузионной терапии (75% пациентов). Последнее, возможно, создало "эффект потолка", затруднив выявление пользы от лечения. Тем не менее, исследование продемонстрировало осуществимость догоспитального дистанционного ишемического прекондиционирования [7].
5. Исследования MR ASAP и RIGHT-2 изучали догоспитальное применение трансдермального нитроглицерина для лечения острого инсульта и его потенциал в улучшении 90-дневного функционального исхода. Исследование MR ASAP, проведенное в Нидерландах, было многоцентровым, открытым, с замаскированной конечной точкой, исследованием фазы 3, включившим 325 пациентов, доставленных скорой помощью с предполагаемым острым инсультом. Участники получали либо 5 мг/сут трансдермального нитроглицерина, либо стандартную терапию в догоспитальных условиях в течение 3 часов от начала симптомов. Первичный исход — балл по mRS через 90 дней — не показал значимой разницы между группами (ОШ, 0,97 [95% ДИ, 0,65–1,47]). Однако у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием в группе нитроглицерина была выше 7-дневная летальность (34% против 10%), что привело к досрочному прекращению исследования из-за соображений безопасности [10]. Исследование RIGHT-2, проведенное в Великобритании, было рандомизированным, двойным слепым, с замаскированной конечной точкой, исследованием фазы 3, в котором фельдшеры доставляли вмешательство. Оно включило 1149 пациентов с предполагаемым острым инсультом. Участники получали



либо трансдермальный нитроглицерин, либо фиктивное лечение в течение 4 часов от начала симптомов. Первичный исход — сдвиг баллов по mRS через 90 дней — не выявил пользы ни в анализе по принципу намерения лечить, ни в анализе целевого заболевания (подтвержденный инсульт и ТИА), ни в глобальном анализе. Применение нитроглицерина было связано с тенденцией к худшим функциональным исходам. Тенденция к вреду особенно наблюдалась у пациентов с ВМК, началом инсульта ≤ 1 часа и тяжелым инсультом [9].

6. Крупное открытое рандомизированное многоцентровое исследование с оценкой исходов по замаскированному принципу оценивало, улучшает ли очень ранний догоспитальный контроль АД функциональные исходы по сравнению со стандартным ведением у пациентов с инсультом неуточненного типа. В исследование включались пациенты с подозрением на инсульт, двигательным дефицитом и систолическим АД (САД) ≥ 150 мм рт. ст., оцененным в течение 2 часов от начала симптомов и доставленных скорой помощью. Они рандомизировались (1:1) в группу внутривенного урапидила с целью достижения целевого САД 130–140 мм рт. ст., либо в группу стандартной помощи. Популяция для анализа по принципу намерения лечить составила 2404 пациента (50% — церебральная ишемия, 43% — геморрагический инсульт, 7% — имитация или неопределенный диагноз). При поступлении в больницу среднее САД составило 159 ± 26 мм рт. ст. в группе вмешательства против 170 ± 27 мм рт. ст. в группе стандартной помощи. Через 90 дней баллы по шкале mRS не отличались значимо между группами. Этот результат был устойчив при множественных анализах. Поисковый анализ выявил снижение риска неблагоприятного функционального исхода у пациентов с геморрагическим инсультом и повышение риска у пациентов с церебральной ишемией. Частота серьезных нежелательных явлений была сходной [12].
7. Детский инсульт встречается редко, с расчетной заболеваемостью в развитых странах примерно от 1,2 до 13 случаев на 100 000 детей в год [29–32], и является важной причиной детской заболеваемости и смертности. Существующие в настоящее время скрининговые инструменты для инсульта, разработанные для взрослого населения, не позволяют точно отличить инсульт от состояний, имитирующих его, в педиатрической популяции [13,14]. Новые скрининговые инструменты для выявления детского инсульта были адаптированы из существующих шкал для взрослых. Педиатрическая модификация шкалы NIHSS (PedNIHSS) продемонстрировала хорошую и отличную межэкспертную надежность среди детских неврологов [15]. В небольшом исследовании Педиатрическая шкала быстрой оценки окклюзии артерий (PedRACE) показала хорошую межэкспертную надежность между педиатрами догоспитального этапа/приемного отделения и детскими неврологами, а также хорошую кор-

реляцию со шкалой PedNIHSS [16]. Чувствительность, специфичность, отрицательная и положительная прогностическая ценность педиатрических шкал инсульта как в стационаре, так и на догоспитальном этапе еще предстоит определить. Также необходимо продемонстрировать их применимость в условиях догоспитальной помощи. Эти шаги будут важны для дальнейшего совершенствования оказания неотложной помощи детям с инсультом.

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Существует необходимость в более совершенных инструментах для выявления пациентов с инсультом и определения его подтипа в полевых условиях.
- Необходима дальнейшая интеграция данных СМП в существующие электронные медицинские карты и регистры инсульта для улучшения помощи пациентам и расширения исследований исходов на догоспитальном этапе.
- Требуется информация в реальном времени о текущих условиях работы СМП и доступности ресурсов для лечения инсульта на местном/региональном уровне, чтобы обеспечить соответствие между потребностями пациента и возможностями системы.
- Необходимо лучше понимать компромиссы, неизбежные при принятии решений, основанных на соотношении времени и расстояния, при доставке пациентов с инсультом в стационар.
- Требуется дальнейшая разработка и тестирование инструментов оценки детского инсульта в условиях догоспитальной помощи.
- Перспективные портативные устройства для выявления инсульта, такие как спектроскопия в ближней инфракрасной области (NIRS), ультразвук, ЭЭГ, микроволновая томография и спектроскопия фазового сдвига объемного импеданса (VIPS), находятся в стадии разработки для улучшения догоспитальной сортировки инсульта. Однако большинству устройств требуется обученный персонал, и они не прошли масштабных испытаний в догоспитальных условиях [18–20]; их клиническое применение остается неопределенным.

2.4. Выбор лечебного учреждения персоналом СМП

Рекомендации по выбору лечебного учреждения персоналом СМП		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
Общие принципы		
I	B-NR	1. У пациентов с подозрением на острый инсульт бригада СМП должна отдавать приоритет транспортировке в ближайшее подходящее лечебное учреждение (больница, готовая к приему острого инсульта, первичный сосудистый, или региональный сосудистый центр), чтобы сократить время до начала лечения по сравнению с доставкой в больницу, не обладающую возможностями для лечения инсульта [1–5].

Районы, имеющие доступ к центрам по лечению инсульта с возможностью проведения ЭВТ		
2a	B-NR	2. У пациентов, у которых бригадой СМП идентифицировано подозрение на инсульт вследствие окклюзии крупного сосуда, прямая транспортировка в центр с возможностью ЭВТ может быть полезной для повышения частоты выполнения ЭВТ и сокращения времени до лечения по сравнению с первоначальной доставкой в больницу, не имеющую возможностей для ЭВТ, с последующей межбольничной транспортировкой [6–8].
Районы, не имеющие доступ к центрам по лечению инсульта с возможностью проведения ЭВТ		
2b	B-NR	3. В районах без хорошо скоординированной системы оказания помощи при инсульте, где местные больницы не обладают достаточным опытом в проведении в/в ТЛТ и организации вторичной межбольничной транспортировки, бригадам СМП может быть целесообразно рассматривать прямую транспортировку пациентов с подозрением на окклюзию крупного сосуда в ближайший подходящий центр с возможностью ЭВТ. Это оправдано, если такая транспортировка не лишит пациента права на проведение в/в ТЛТ, и направлено на увеличение частоты выполнения ЭВТ и сокращение времени до лечения по сравнению с первоначальной доставкой в местный сосудистый центр с последующей межбольничной транспортировкой для лечения [9].
3: нет преимуществ	B-R	4. В районах с хорошо скоординированной системой оказания помощи при инсульте и наличием местной больницы(-ц), которая качественно проводит в/в ТЛТ и организует вторичную межбольничную транспортировку, прямая доставка пациентов с подозрением на окклюзию крупного сосуда в удаленный (например, в 45-60 минутах езды) центр с возможностью ЭВТ по сравнению с транспортировкой в ближайший сосудистый центр не улучшает клинические исходы через 3 месяца [10–14].
Межбольничный трансфер		
I	B-NR	5. Больницы и специалисты службы СМП должны заключать соглашения и разрабатывать протоколы, обеспечивающие приоритетную межбольничную транспортировку пациентов с острым инсультом, нуждающихся в оказании помощи более высокого уровня, с целью сокращения времени от поступления в первую больницу до дальнейшей транспортировки [15].

Краткий обзор

При выборе конкретной больницы для транспортировки пациента с подозрением на инсульт, выявленного на догоспитальном этапе, учитывается множество переменных. К ним относятся: время и расстояние транспортировки, географические и погодные условия, индивидуальные характеристики пациента и инсульта, локальные ресурсы СМП, доступность авиамедицины, а также возможности, эффективность, наличие специалистов, телемедицины и средств визуализации в местных больницах. Высококачественное клиническое исследование продемонстрировало, что в условиях, когда местные больницы хорошо справляются с проведением в/в ТЛТ и межбольничной транспортировкой, прямая перевозка в удаленный (примерно в 1 часе езды) центр с возможностью ЭВТ не приносит пользы. Однако применимость этих выводов к городским районам или другим сельским территориям, где нет высокопроизводительных первичных сосудистых центров или которые имеют иную географию, остается неопределенной и требует дальнейшего изучения. Внедрение соглашений и протоколов между больницами для сокращения времени от поступления до дальнейшего перевода является целесообразным и полезным.

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Специалисты СМП играют критическую роль в раннем выявлении и соответствующей сортировке пациентов с ОИИ. Быстрая транспортировка в наиболее подходящее учреждение, а не просто в ближайшую больницу, необходима для оптимизации исходов. Идеальные планы определения пункта назначения для СМП сложны, многогранны и могут меняться в зависимости от меняющихся локальных обстоятельств. Данные для принятия решения о пункте назначения включают: результаты осмотра конкретного пациента, ресурсы СМП, схему дорожного движения, а также возможности и показатели работы больниц [1]. В эпоху до внедрения ЭВТ в Чикаго внедрение политики догоспитальной сортировки инсульта для направления пациентов с подозрением на инсульт в центр с возможностью ЭВТ было связано с повышением частоты предварительного уведомления принимающего стационара СМП (с 65,5% до 76,5%); увеличением частоты в/в ТЛТ (с 3,8% до 10,1%); сокращением времени от начала симптомов до лечения (на 17–146 минут). Эти данные соответствуют более ранним выводам, полученным в Торонто [2,3]. В эпоху ЭВТ исследования с использованием моделей, сравнивающие транспортировку в комплексные центры, показывают, что оптимальное решение СМП по транспортировке зависит от конкретного контекста и чрезвычайно чувствительно к небольшим изменениям входных параметров модели. К таким параметрам относятся тяжесть инсульта; географическая близость больниц; время транспортировки; используемый инструмент догоспитальной сортировки, и эффективность больницы-пункта назначения по ключевым временным показателям: время "от двери до иглы (в/в ТЛТ)", время "от двери до дальнейшего перевода" и время "от двери до пункции (ЭВТ)" [5,16].
2. Наблюдательные исследования дизайна "до и после", продемонстрировали повышение частоты ЭВТ после внедрения догоспитальных алгоритмов для идентификации пациентов с целью их прямой транспортировки в центры с возможностью ЭВТ.
 - Чикаго, США (с сентября 2018):
 - *Критерии:* Пациенты с подозрением на инсульт (определенным по шкале CPSS в течение 6 часов от начала симптомов) с подозрением на окклюзию крупного сосуда с помощью 3-пунктовой шкалы инсульта и теста "палец-нос" рекомендовались для транспортировки в ближайший центр с возможностью ЭВТ.
 - *Результаты:* Многоцентровое исследование показало, что после внедрения этой политики частота ЭВТ увеличилась с 4,9% до 7,4% ($p < 0,001$) среди всех пациентов с ОИИ. Среди пациентов, доставленных СМП, частота ЭВТ возросла с 4,8% до 13,6% ($p < 0,001$).

Также были зафиксированы статистически незначимые улучшения в частоте в/в ТЛТ и времени до в/в ТЛТ [6].

- Округ Лукас, Огайо, США:
 - *Критерии:* Специалисты СМП использовали шкалу RACE ≥ 5 баллов для идентификации потенциальных пациентов с окклюзией крупного сосуда и их прямой транспортировки в центры, способные выполнить интервенционное вмешательство.
 - *Результаты:* По сравнению с протоколами до внедрения, группа "RACE-оповещения" имела более высокие показатели в/в ТЛТ (25,7% против 12,7%) и ЭВТ (20,2% против 7,7%), а также значительно более короткое время лечения: время "от двери до иглы" для в/в ТЛТ составило 46 против 75 минут, а время "от двери до пункции" для ЭВТ — 68 против 128 минут [7].
 - Центральный регион Дании:
 - *Критерии:* Диспетчеры и фельдшера СМП использовали инструменты скрининга окклюзии крупного сосуда для идентификации пациентов, которым требовалась прямая транспортировка в центр с возможностью ЭВТ.
 - *Результаты:* Оценка изменений в системе выявила значительное сокращение медианной системной задержки (догоспитальной + внутрибольничной) для выполнения ЭВТ: с 234 до 185 минут [8].
3. Обеспечение быстрой доставки пациентов с ОИИ, имеющих показания к реперфузионной терапии, является главной целью системы оказания помощи при инсульте. В районах без локального доступа к центрам с возможностью ЭВТ и без хорошо скоординированной системы оказания помощи при инсульте (в частности, без быстрого времени "от двери до иглы" для пациентов, которым показан тромболитический, и без короткого времени "от двери до дальнейшего перевода" для пациентов, которым показана тромбэктомия) существует значительная неопределенность в отношении идеального выбора пункта назначения на догоспитальном этапе. Данные исследований RASCAT и TRIAGE-STROKE не дают ответа в этой конкретной ситуации [11,12]. Более ранние систематические обзоры, сравнивавшие разные системы, были ограничены и противоречивы. Однако более свежий мета-анализ 18 исследований (n=7017 пациентов) показал, что модель прямой транспортировки способствует достижению лучшей функциональной независимости (53% против 47%). Мета-регрессионный анализ выявил связь между временем "от начала до иглы" и благоприятным функциональным исходом, причем более длительные временные интервалы были вредны. Время "от начала до иглы" было значительно короче в группе прямой транспортировки, даже с учетом дополнительного времени в пути [9].

4. Многоцентровое РКИ RACECAT, проведенное в сельской местности в Каталонии, сравнивало исходы у 1401 пациента с подозрением на острый инсульт вследствие окклюзии крупного сосуда в зависимости от стратегии транспортировки СМП: прямая доставка в удаленный центр с возможностью ЭВТ по сравнению с доставкой в местный стационар без возможности ЭВТ. Первичный исход (сдвиг медианного балла по шкале mRS через 90 дней) не отличался между двумя группами (3 [IQR, 2–5] против 3 [IQR, 2–5]). Вторичные исходы выявили значительно более низкую вероятность в/в ТЛТ у пациентов, доставленных непосредственно в центр с возможностью ЭВТ (47,5% против 60,4%), и более высокую вероятность ЭВТ (48,8% против 39,4%). Смертность через 90 дней была сходной между группами (27,3% против 27,2%). Исследование выявило высокоэффективную каталонскую инсультную систему как на уровне центров с возможностью ЭВТ, так и на уровне местных сосудистых центров. Местные центры демонстрировали медианное (IQR) время «от двери-до-иглы» 33 (25–48) минуты и время «от двери-до-дальнейшего перевода» 78 (63–97) минут, что может ограничивать применимость этих выводов к другим регионам с менее эффективными системами [11,17]. Среди пациентов в исследовании RACECAT с окончательным диагнозом ВМК predetermined вторичный анализ выявил худшие функциональные исходы, более высокую смертность и зависимость через 90 дней у тех, кого транспортировали прямо в удаленный центр, способный выполнить ЭВТ, по сравнению с доставкой в ближайший местный сосудистый центр [10]. Исследование TRIAGE-STROKE оценивало пользу прямой транспортировки пациентов с подозрением на окклюзию крупного сосуда, имеющих показания к в/в ТЛТ, в центр с возможностью ЭВТ (минуя ближайший стационар). Это исследование было прекращено по плану через 4 года после включения 171 пациента из запланированных 600, не выявив преимущества в виде улучшения функционального исхода [12].
5. В ретроспективном исследовании на основе реестра США, включившем 108 913 пациентов с острым инсультом, потребовавшим межбольничной перевозки из 1925 больниц, медианное время «от двери-до-дальнейшего перевода» составило 174 минуты (IQR, 116–276 мин). Только 27,3% пациентов имели время ≤ 120 минут (что является рекомендуемым целевым показателем). Для подгруппы пациентов с ОИИ, имевших показания к ЭВТ, медианное время «от двери-до-дальнейшего перевода» составило 132 минуты (IQR, 97–189 мин). Следующие факторы были достоверно связаны с более коротким медианным временем «от двери-до-дальнейшего перевода»: предварительное уведомление персоналом СМП принимающей больницы: (–20,1 мин); балл

NIHSS >12 по сравнению с 0-1 баллом: (-66,7 мин); пациенты с ОИИ, имеющие показания к ЭВТ, по сравнению с подгруппой геморрагического инсульта: (-16,8 мин) [15].

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Требуются дополнительные исследования для оптимизации догоспитальной идентификации пациентов с инсультом, которым будет полезна помощь более высокого уровня. Необходимо определить, при каких условиях, в какой среде и в рамках каких географических и транспортных ограничений (расстояние, трафик) эта стратегия наиболее эффективна. В частности, когда доступно несколько сосудистых центров, нужны исследования, чтобы выяснить, является ли транспортировка в центр с возможностью ЭВТ (по сравнению с центром без такой возможности) полезной для пациентов без подозрения на окклюзию крупного сосуда, но заведомо не имеющих показаний к в/в ТЛТ.
- Оптимальные методы оценки тяжести инсульта в полевых условиях до сих пор недостаточно изучены.
- Эффективность существующих и новых образовательных и обучающих программ по инсульту для специалистов СМП должна быть тщательно изучена.
- Экономическая эффективность различных протоколов определения пункта назначения СМП для помощи при инсульте нуждается в дальнейшем исследовании.

2.5. Роль мобильных инсультных комплексов

Рекомендации по мобильным инсультным бригадам (МИК)		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
I	A	1. Для пациентов с ОИИ рекомендуется использовать МИК вместо стандартных служб СМП там, где они доступны, для транспортировки и оказания помощи пациентам, имеющим показания к в/в ТЛТ, с целью обеспечения максимально возможного времени "от начала симптомов до лечения" и улучшения функциональных исходов [1–7].
I	A	2. МИК, предназначенные для пациентов с подозрением на острый инсульт, должны быть оснащены для диагностики и лечения пациентов с помощью в/в ТЛТ [1–7].
I	B-R	3. Оказание помощи МИК, включая использование оптимизированных протоколов и привлечение неврологического эксперта (непосредственно на месте или удаленно посредством телемедицинской консультации), является полезным для экстренной оценки и лечения симптомов у пациентов с подозрением на острый инсульт, без проблем с безопасностью [2–4,8–10].
2a	B-NR	4. Для пациентов, имеющих показания к ЭВТ, использование МИК может быть полезным для идентификации и сортировки таких пациентов с направлением в соответствующее учреждение, способное выполнить ЭВТ, а также для передачи предварительного уведомления принимающим стационарам [2–4,11–15].

Краткий обзор

Ведение ОИИ начинается на догоспитальном этапе. МИК — это специализированная машина СМП, которая выезжает после вызова обычной бригадой. Его междисциплинарная бригада (фельдшеры, техники, медсестры и врачи, включая телемедицинских консультантов) обеспечивает оказание неотложной помощи непосредственно на месте, экономя критически важное время. МИК позволяет начать лечение на месте, обеспечить исчерпывающее предварительное уведомление больницы, гарантировать точную сортировку и доставку пациентов в наиболее подходящую принимающую больницу, ускоряет проведение в/в ТЛТ и улучшает исходы для пациентов, имеющих показания к реперфузионному лечению. Этот подход также потенциально позволяет быстрее лечить наиболее катастрофический тип ишемического инсульта — вследствие окклюзии крупного сосуда, ускоряя путь к проведению ЭВТ.

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Множество РКИ и мета-анализов показали, что для пациентов, имеющих показания к в/в ТЛТ, оказание помощи с помощью МИК приводит к улучшению функциональных исходов через 90 дней, сокращению времени от начала симптомов до лечения, увеличению доли пациентов, получающих в/в ТЛТ в течение 60 минут от начала симптомов. Исследование В_PROUD продемонстрировало улучшение функциональных исходов у пациентов, более высокую частоту и более быстрое проведение в/в ТЛТ. Эти положительные результаты были подтверждены в исследовании BEST-MSU, которое показало значительно более быстрое проведение в/в ТЛТ, улучшение клинических исходов для пациентов, имеющих показания к в/в ТЛТ. Улучшение исходов при использовании МИК было тесно связано с более высокой частотой в/в ТЛТ в первый "золотой час". Никаких проблем с безопасностью (общая смертность, доля "имитаторов" инсульта, получивших в/в ТЛТ, частота симптоматического ВМК) у пациентов, пролеченных МИК, по сравнению со стандартной бригадой СМП выявлено не было [1–7].
2. МИК представляют собой специализированные машины СМП, предназначенные для быстрой диагностики и лечения инсульта непосредственно на месте. Они оснащены современными средствами визуализации, такими как КТ-сканеры, и укомплектованы высококвалифицированным персоналом, включая неврологов, фельдшеров и рентгенологов. Данные клинических исследований демонстрируют, что МИК значительно повышают скорость и эффективность лечения инсульта. Исследования В_PROUD и BEST-MSU показали, что такой подход увеличивает частоту в/в ТЛТ и сокращает время от начала инсульта до лечения, что приводит к лучшим функциональным исходам у пациентов, имеющих показания к в/в ТЛТ. Кроме того, это ассоциировано с более высокой частотой сверхранней в/в ТЛТ в критически важный "золотой час", что крайне

- важно для минимизации повреждения мозга и улучшения восстановления. Обеспечивая немедленный доступ к диагностическим инструментам и в/в ТЛТ, МИК гарантируют, что пациенты получают своевременное и эффективное лечение, что особенно важно ввиду узкого терапевтического окна для в/в ТЛТ при окклюзии крупного сосуда. Такой подход не только повышает шансы на положительные исходы, но и снижает долгосрочную инвалидизацию [1–7].
3. При внедрении МИК крайне важно сохранить те преимущества, которые наблюдались в клинических исследованиях, в рамках повседневной практики. Согласно современным данным, для этого необходимы оптимизированные протоколы взаимодействия с диспетчерской службой СМП, включение специализированной неврологической экспертизы (либо за счет присутствия инсультного эксперта на борту, либо посредством удаленной консультации), а также предварительное уведомление инсультных бригад принимающей больницы по пути в медицинский центр [2–4,8–10].
 4. Два недавних РКИ, B_PROUD и BEST-MSU, подтвердили преимущество оказания помощи с помощью МИК для проведения в/в ТЛТ по сравнению со стандартным ведением силами СМП. Однако в этих исследованиях не удалось продемонстрировать улучшение клинических исходов для ЭВТ. Недавний мета-анализ показал общий нейтральный эффект оказания помощи с помощью МИК на время от оповещения до пункции (ключевой показатель для ЭВТ), но положительный эффект был отмечен в тех исследованиях, где КТ-ангиография выполнялась непосредственно на борту [2–4,11–15].

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Требуется дополнительные исследования для лучшего понимания идеальных географических условий и минимальной плотности населения, необходимых для успешного внедрения МИК в систему оказания помощи при инсульте.
- Необходимы дальнейшие исследования для достижения бесшовной интеграции МИК в существующие сети СМП и больниц, включая определение оптимальных путей диспетчеризации.
- Требуется больше доказательств относительно пользы МИК для ведения пациентов с ОИИ вследствие окклюзии крупного сосуда.
- Требуется больше доказательств относительно пользы МИК для ведения пациентов с геморрагическим инсультом.
- Требуется больше доказательств для понимания влияния МИК на других пациентов (например, с состояниями, имитирующими инсульт), которые обследуются и транспортируются с помощью таких бригад.

2.6. Возможности больницы по оказанию помощи при инсульте

Рекомендации по возможностям больницы по оказанию помощи при инсульте		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
I	B-NR	1. Для больниц, оказывающих помощь пациентам с ОИИ, рекомендуется получение сертификации в качестве специализированного сосудистого центра от внешнего органа по сертификации в сфере здравоохранения, который использует национальные критерии, основанные на доказательствах [1–7].

Краткий обзор

Стандартизация возможностей больниц в области помощи при инсульте посредством сертификации сосудистых центров гарантирует, что пациенты получают лечение в учреждениях, соответствующих их конкретным потребностям лечения. Например, стандартизация возможностей больниц и выделение определенных учреждений в качестве первичных сосудистых центров или комплексных сосудистых центров помогает специалистам проводить сортировку пациентов на основании таких факторов, как наличие окклюзии крупного сосуда, требующей ЭВТ. Стандартизация возможностей больниц также позволяет проектировать региональные системы оказания помощи при инсульте для конкретных географических районов. Эта стратегия обеспечивает соответствующее распределение ресурсов и видов помощи. Органы, предоставляющие сертификацию сосудистых центров, в настоящее время включают The Joint Commission, Det Norske Veritas, Accreditation Commission for Health Care, Center for Improvement in Healthcare Quality, а также государственные органы по сертификации [7], в дополнение к глобальным программам сертификации, таким как программа Всемирной организации по инсульту (World Stroke Organization). Сертификация больниц в качестве сосудистых центров — это процесс, основанный на установленных, доказательных критериях. К таким критериям относятся: своевременность проведения первоначальной визуализации, своевременность проведения в/в ТЛТ и ЭВТ, использование известных вмешательств, таких как назначение аспирина, антикоагулянтов, профилактика венозной тромбоэмболии и терапия для коррекции липидного профиля в соответствии с медицинскими показаниями во время госпитализации по поводу инсульта.

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Многочисленные крупные обсервационные исследования, многие из которых использовали национальные регистры инсульта или другие большие административные базы данных, продемонстрировали, что больницы, сертифицированные как сосудистые центры, превосходят другие больницы в оказании помощи при остром инсульте. Это превосходство измерялось такими показателями, как время до визуализации, время «от двери до иглы» и время «от двери до пункции» у пациентов, получающих ЭВТ [1,2,4–6]. Помимо улучшения ин-



сульт-специфических показателей качества, в больницах, сертифицированных как сосудистые центры, показана более низкая краткосрочная и долгосрочная смертность среди пациентов с инсультом [3]. В пересмотре по сравнению с рекомендациями АНА 2019 года данная рекомендация подчеркивает необходимость сертификации внешними организациями (в противоположность программам само-сертификации) [6], а также не акцентирует конкретный перечень органов по сертификации в связи с сохраняющимися пробелами в знаниях о различиях в их эффективности [7].

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Современные данные указывают на вариабельность показателей работы больниц в зависимости от органа, выдавшего сертификацию [7]. Есть предположения, что в центрах, сертифицированных на уровне штата, могут быть более низкие показатели проведения в/в ТЛТ и более высокая смертность. Однако требуется больше данных, чтобы понять причины таких различий между больницами и определить, обосновывают ли эти выводы рекомендацию в пользу какого-либо одного конкретного органа по сертификации.
- Кроме того, необходимы дополнительные исследования для выявления и устранения социально-экономических барьеров на пути к сертификации больниц как сосудистых центров. Предыдущие публикации указывают, что статус сосудистого центра ассоциирован с городским (в отличие от сельского) расположением, районами обслуживания с более высоким доходом и более высокой рентабельностью по сравнению с больницами, не имеющими такой сертификации [8,9].
- Наконец, требуется больше знаний для прояснения роли сертификации сосудистых центров в оказании помощи педиатрическим пациентам с инсультом. Существующие данные показывают, что дети с инсультом сталкиваются с более длительными задержками в распознавании и диагностике [10], однако временные показатели в остром периоде для детей с подозрением на инсульт могут быть улучшены за счет внедрения протоколов экстренного оповещения об инсульте [11]. Более того, есть данные о том, что внедрение региональных инсультных протоколов повышает возможность проведения реперфузионной терапии у детей [12], что указывает на необходимость включения помощи детям с инсультом в состав критериев сертификации сосудистых центров. Однако в настоящее время внешние органы по сертификации, обычно используемые больницами, не включают педиатрические стандарты, несмотря на предыдущую работу по разработке процессов сертификации педиатрических инсультных центров [13].

2.7. Экстренная оценка пациентов с подозрением на инсульт (включая отделения неотложной помощи и инсультные бригады)

Рекомендации по экстренной оценке пациентов с подозрением на инсульт		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
I	B-NR	1. Пациенты всех возрастов, включая детей, с острыми неврологическими дефицитами должны иметь преимущества от организованного протокола для неотложной оценки их симптомов с точки зрения раннего распознавания и лечения [1–5].
I	C-EO	2. У педиатрических пациентов с внезапно возникшим и сохраняющимся очаговым неврологическим дефицитом, включая впервые возникший судорожный приступ, следует подозревать острый инсульт для обеспечения своевременной диагностики.
I	B-NR	3. Пациенты с подозрением на инсульт должны иметь преимущества от создания инсультной бригады, включающей клиницистов, медицинских сестер и персонал лаборатории/радиологии, для обеспечения тщательной клинической оценки, включая неврологический осмотр [3,6,7].
I	A	4. Пациенты с подозрением на инсульт должны иметь преимущества от формирования и обучения мультидисциплинарных инсультных бригад с доступом к экспертизе в области инсульта для безопасного повышения частоты проведения в/в ТЛТ [8–11].
I	A	5. Пациенты, имеющие показания к в/в ТЛТ и ЭВТ, должны иметь преимущества от работы инсультных бригад для обеспечения максимально возможного времени "от начала симптомов до лечения" и достижения наилучших клинических исходов [12–19].

Краткий обзор

Учитывая узкое терапевтическое окно для лечения ОИИ, критически важно обеспечить своевременное обследование и диагностику. Больничные системы должны создавать эффективные процессы и маршрутизации для результативного ведения пациентов с инсультом как в условиях неотложной помощи, так и в стационаре. Это подразумевает способность оперативно принимать, идентифицировать, оценивать и лечить пациентов с подозрением на инсульт. Кроме того, больницы должны иметь доступ к экспертизе в области инсульта при необходимости для диагностических или лечебных целей.

Внедрение этих мер крайне важно для улучшения общего ведения и исходов у пациентов, имеющих показания к в/в ТЛТ или ЭВТ. Оптимизируя процессы и обеспечивая быстрое время реакции, больницы могут существенно повысить шансы на положительные исходы для пациентов с инсультом. Такой комплексный подход не только способствует раннему вмешательству, но и гарантирует, что пациенты получают наиболее подходящую и своевременную помощь, что в конечном итоге приводит к улучшению показателей восстановления и снижению долгосрочной инвалидизации. Эти меры должны быть интегрированы в комплексные системы и пути оказания помощи при острейшем инсульте у детей.

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Обследование и начальное лечение пациентов всех возрастов с подозрением на инсульт должны проводиться в срочном порядке. Организованные протоколы и наличие инсультной бригады ускоряют клиническую оценку, проведение диагностических исследований и принятие решений о раннем лечении. Клиническая оценка (анамнез, общий и неврологический осмотр) остается краеугольным камнем обследования. Шкалы инсульта, такие как NIHSS, предоставляют важную информацию о тяжести инсульта и прогнозе, а также влияют на решения об остром лечении [20–24]. Поскольку время критически важно, рекомендуется выполнять ограниченное число основных диагностических тестов [25–33]. Протоколы и маршрутизации при инсульте должны четко определять, какие исследования должны быть выполнены до принятия решений об экстренном лечении, а какие могут быть проведены после начала терапии [1–5].
2. У педиатрических пациентов наблюдательные данные свидетельствуют о том, что задержка в диагностике ОИИ является частым явлением и связана с несколькими факторами [34]. Одним из наиболее важных факторов является отсутствие осведомленности и подозрения на ишемический инсульт у детей. Поэтому рабочая группа по разработке рекомендаций советует подозревать ОИИ у детей с внезапно возникшими неврологическими симптомами для обеспечения своевременной диагностики. В идеале дети также должны обследоваться совместно экспертами в области педиатрии и инсульта.
3. Существуют убедительные доказательства, подтверждающие эффективность специализированных инсультных бригад в приемном отделении для улучшения клинических исходов при оказании помощи при остром инсульте. Согласно всестороннему обзору АНА, внедрение специализированных инсультных бригад в приемном отделении значительно повышает скорость и точность диагностики и лечения инсульта. В этом обзоре подчеркивается, что инсультные бригады, включающие неврологов, врачей скорой помощи, медсестер и рентгенологов, имеют решающее значение для обеспечения быстрой оценки и вмешательства, что ведет к лучшим результатам для пациентов. Структурированные протоколы и наличие специализированных инсультных бригад в приемном отделении приводят к более быстрому проведению в/в ТЛТ и улучшению функциональных исходов у пациентов. Эти выводы подтверждаются множеством клинических исследований и мета-анализов, которые последовательно демонстрируют, что скоординированная помощь при инсульте в приемном отделении снижает показатели смертности и инвалидности среди пациентов с инсультом [3,6,7].

4. Существуют значительные доказательства того, что использование в/в ТЛТ безопасно и эффективно увеличивается, когда многокомпонентные программы включают в себя инсультные бригады и, при необходимости, телемедицинские консультации. В исследовании INSTINCT использование альтеплазы увеличилось с 1,00% до 2,62% в больницах группы вмешательства после внедрения программы, без проблем с безопасностью. В исследовании PRACTISE после многоуровневой реализации интенсивной стратегии лечения инсульта больницы группы вмешательства пролечили 13,1% всех пациентов с острым инсультом по сравнению с 12,2% в контрольных больницах (скорректированное ОШ 1,25 [95% ДИ, 0,93–1,68]). Исследование AVC II дало схожие результаты по увеличению частоты в/в ТЛТ между группами вмешательства и контроля (скорректированное ОШ 1,39 [95% ДИ, 1,01–2,02]). Исследование TIPS не обнаружило значимых изменений в частоте в/в ТЛТ, что позволяет предположить, что для поддержания первоначальных изменений в практике необходимы постоянные программы. Разработка местных инсультных протоколов, которые эффективно используют доступные местные и региональные ресурсы, одновременно четко определяя доступ к неврологической экспертизе, повышает шансы на своевременное и эффективное лечение [8–11].
5. В/в ТЛТ доказано приносит пользу отобраным пациентам с ОИИ в течение 4,5 часов от начала симптомов. Данные РКИ и регистра АНА Get With the Guidelines-Stroke показывают, что чем раньше начато лечение, тем больше польза, которая уменьшается со временем. Быстрое лечение, оцененное с шагом в 15 минут, связано со снижением внутрибольничной смертности (ОШ 0,96 [95% ДИ, 0,95–0,98]; $p < 0,001$), более низкой частотой симптоматического ВМК (ОШ 0,96 [95% ДИ, 0,95–0,98]; $p < 0,001$), увеличением доли пациентов, способных к самостоятельной ходьбе при выписке (ОШ 1,04 [95% ДИ, 1,03–1,05]; $p < 0,001$), более высокой частотой выписки домой (ОШ 1,03 [95% ДИ, 1,02–1,04]; $p < 0,001$). Для ЭВТ объединенный анализ 5 РКИ, сравнивавших ЭВТ только с медикаментозной терапией (в основном в течение 6 часов от начала симптомов), показал, что шансы на улучшение инвалидизации через 90 дней (по шкале mRS) снижались с увеличением времени от начала симптомов до артериальной пункции. Исследования с терапевтическими окнами 6–16 часов и 6–24 часа показали схожий лечебный эффект у тщательно отобранных пациентов. Чтобы максимизировать число пациентов, имеющих показания и получающих в/в ТЛТ и/или ВТЭ, и достичь наилучших клинических исходов, быстрая оценка и лечение являются обязательными [12–19].

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Требуются дальнейшие исследования для определения оптимального триггера для активации кода инсульта в отделении неотложной помощи у пациентов с острыми неврологическими дефицитами.
- Требуются дальнейшие исследования, связанные с интеграцией и пользой искусственного интеллекта в распознавании и лечении инсульта.

2.8. Телемедицина

Рекомендации по телемедицинским консультациям		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
Телемедицина на догоспитальном этапе		
I	B-R	1. Для пациентов с подозрением на инсульт на догоспитальном этапе, следует рассмотреть возможность использования телемедицины в машине СМП, когда это осуществимо, в дополнение к оценке, проводимой фельдшером, для выявления кандидатов на проведение реперфузионных вмешательств [1–4].
Телемедицинская радиология		
I	B-NR	2. Для пациентов с ОИИ, поступающих в отделения неотложной помощи, не имеющие в своём штате экспертов по нейровизуализации, рекомендуется использование телемедицинских систем для радиологии (телемедицинская радиология) для своевременного анализа, выявления противопоказаний и облегчения принятия решений о проведении в/в ТЛТ [5–7].
Телемедицина при инсульте для принятия решений по проведению в/в ТЛТ		
I	B-R	3. Для пациентов с ОИИ, поступающих в отделения неотложной помощи, не имеющие в своём штате специалистов по неврологии для оказания неотложной помощи, телемедицинские системы эффективны по сравнению со стандартной помощью в вопросах принятия решений о в/в ТЛТ и оптимального её проведения, включая повышение частоты проведения в/в ТЛТ и сокращение времени до начала лечения [8–20].
2a	B-NR	4. Для пациентов с ОИИ, получающих лечение в больницах, не располагающих местной экспертизой в области инсульта, применение телемедицинской консультации является целесообразным для снижения краткосрочной смертности [11,16,20–22].
2a	C-LD	5. Для пациентов с ОИИ, получающих лечение в больницах, не располагающих собственной экспертизой в области инсульта или возможностями для проведения телемедицинской консультации, поддержка в принятии решений посредством телефонной консультации со специалистом по инсульту может быть полезной для принятия решения о проведении в/в ТЛТ и рассмотрения показаний к ЭВТ [8–10,23].
Телемедицина при инсульте в системах оказания помощи при инсульте		
I	C-EO	6. Учреждения здравоохранения, государственные страховщики и поставщики телемедицинских услуг должны поддерживать использование телемедицинских систем для помощи при инсульте и соответствующих ресурсов, чтобы обеспечить адекватное круглосуточное и ежедневное (24/7) покрытие и оказание помощи пациентам с ОИИ в различных условиях.
2b	B-NR	7. Для пациентов с ОИИ, поступающих в больницы, обладающие возможностями для проведения телемедицинской консультации, использование телемедицины при инсульте может быть целесообразным для сортировки пациентов, которые могут иметь показания для соответствующей межбольничной транспортировки для проведения экстренной ЭВТ, в сравнении с оказанием помощи на месте [12,14,15,22,24–27].

Телемедицинские технологии сыграли ключевую роль в устранении разрывов в доступности помощи для пациентов в удаленных районах или для тех, кто в противном случае не имел бы доступа к специализированной помощи при инсульте. Телемедицина при инсульте имеет применение на всем протяжении оказания помощи. На догоспитальном этапе использование телемедицины в машине СМП может быть преимуществом для идентификации кандидатов на реперфузионные вмешательства и, в свою очередь, для принятия решений о пункте назначения и подготовки принимающей больницы [1–4]. В условиях острого периода телемедицинская радиология и телемедицина ценны для обеспечения своевременного анализа результатов нейровизуализации, облегчения принятия решений о в/в ТЛТ и оптимизации сроков его проведения [5,7,8]. Недавние нерандомизированные исследования также продемонстрировали пользу телемедицины для улучшения исходов у пациентов, включая снижение краткосрочной смертности [11,20,23]. Исследования дополнительно показали роль телемедицины в системах оказания помощи при инсульте, с потенциальными преимуществами, включающими сортировку и перевод пациентов, имеющих показания к ЭВТ, а также идентификацию пациентов, которым перевод не требуется и которые могут безопасно получать помощь на месте [3,14,15,22,24–27].

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Использование телемедицины в машине СМП до прибытия в больницу предполагает аудио-видеосвязь для проведения видео консультации во время транспортировки пациента. Цель - определение пункта назначения и подготовки принимающей больницы. Небольшое кластерное РКИ сравнивало использование телемедицины в машине СМП с оценкой, проводимой фельдшером с использованием модифицированной шкалы инсульта. По сравнению с оценкой фельдшера, телемедицина лучше справлялась с выявлением пациентов для проведения реперфузионного вмешательства [1]. Три дополнительных обсервационных исследования также продемонстрировали пользу, включая тот факт, что телемедицина на догоспитальном этапе была точной для идентификации ОИИ, вызванного окклюзией крупного сосуда [2], а также для улучшения временных показателей после поступления в больницу, включая время "от двери до иглы" для проведения в/в ТЛТ [3,4].
2. Исследования по использованию телемедицинской радиологии успешно изучили осуществимость метода, согласованность между неврологами телемедицинских служб, радиологами и нейрорадиологами в определении наличия или отсутствия рентгенологических противопоказаний к в/в ТЛТ, надежность радиологических оценок, проводимых в рамках телемедицины. Эти исследования включают объединенный анализ исследований STRoKE DOC и STRoKE DOC Initial Mayo Clinic Experience (AZ TIME), а также исследования STRoKE

DOC in Arizona. Эти исследования были проспективными РКИ с замаскированной конечной точкой, сравнивавшими консультации с помощью телемедицины и телемедицинской радиологии с консультациями только по телефону. В этих исследованиях интерпретация КТ-снимков неврологами-сосудистыми специалистами в центральном "хабе" показала очень высокую согласованность (95,4%) с оценками центрального слепого арбитражного комитета в отношении выявления рентгенологических противопоказаний к в/в ТЛТ, общих заключений (например, нормы, внутримозгового кровоизлияния, субарахноидального кровоизлияния, субдуральной гематомы, опухоли или гипертензионной артерии) [5,8]. Наблюдательные данные также продемонстрировали хорошую согласованность между интерпретацией КТ, проведенной неврологами телемедицинских служб, и нейрорадиологами в отношении выявления ранних ишемических изменений, клинически значимых расхождений в интерпретации КТ (менее 2% КТ-сканов имели расхождения) [7].

3. РКИ STRoKEDOC подтвердили гипотезу о том, что по сравнению с консультацией только по телефону, телемедицинские консультации приводили к более точному определению показаний к в/в ТЛТ у пациентов с подозрением на инсульт в отделении неотложной помощи [5,7,8]. Крупный квази экспериментальный анализ методом "разности в разностях" также продемонстрировал, что по сравнению с контрольными больницами, пациенты, поступавшие в больницы с телемедицинскими услугами по инсульту, имели более высокую частоту проведения реперфузионной терапии [11]. Несколько дополнительных нерандомизированных исследований и 1 систематический обзор с мета-анализом показали улучшение проведения в/в ТЛТ с использованием телемедицины, включая сходное или улучшенное время до начала в/в ТЛТ и меньшее количество осложнений в телемедицинских центрах [16–18,20]. Другие наблюдательные исследования, систематический обзор и мета-анализ продемонстрировали сходные показатели между телемедицинскими периферическими и центральными больницами в отношении проведения в/в ТЛТ, времени до начала лечения и частоты осложнений [12,13,15,19]. Еще один систематический обзор и мета-анализ, сравнивавший телемедицинскую модель "лечение на месте" (drip-and-stay) с централизованной моделью "лечение в ближайшей больнице + перевод в специализированный центр" (hub-based drip-and-ship), также обнаружил сходные функциональные исходы, показатели симптоматического ВМК и 90-дневной смертности [14].
4. Одно крупное квази экспериментальное исследование методом «разности в разностях» показало, что по сравнению с контрольными больницами, пациенты, поступавшие в больницы с телемедицинскими услугами, имели более низкую 30-дневную смертность [11]. Схожие результаты, касающиеся сниже-

ния внутрибольничной смертности, были продемонстрированы в двух крупных наблюдательных исследованиях [20,21]. Кроме того, два систематических обзора с мета-анализом изучили исходы у пациентов, получавших в/в ТЛТ в рамках телемедицинской модели. Было обнаружено, что пациенты, леченные с помощью телемедицины при инсульте, имели сходные исходы с теми, кто лечился в сосудистых центрах или центральных больницах. Первый обзор, включивший 1863 пациента из 7 исследований, сравнивал пациентов, получивших тромболизис посредством телемедицины, с пациентами, которым проводилась очная консультация невролога. Были обнаружены сходные показатели симптоматического ВМК, функциональной независимости и смертности [12]. Второй обзор, включивший 4164 пациента из 10 исследований, сравнивал пациентов, леченных по телемедицинской модели «лечение на месте» (drip-and-stay), с моделями оказания помощи на базе центрального центра и по модели «лечение в ближайшей больнице + перевод в специализированный центр» (drip-and-ship). Не было выявлено значимых различий в частоте симптоматического ВМК, функциональных исходах или 90-дневной смертности [14].

5. Для пациентов с ОИИ, получающих лечение в больницах, которые имеют радиологию или телемедицинскую радиологию, но не располагают собственной экспертизой в области инсульта или возможностями для проведения телемедицинской консультации, телефонные консультации могут быть полезными. Преимущества включают осуществимость, устоявшийся прецедент использования, простота, доступность, мобильность, короткое время консультации, легкость внедрения [23]. РКИ STRokEDOC, в котором сравнивалась телемедицина и телефонная консультация, продемонстрировали сходные вторичные исходы между группами, включая частоту использования в/в ТЛТ [5,7,8].
6. Учитывая доказательства пользы телемедицины в улучшении клинического принятия решений и исходов для пациентов с ОИИ, поступающих в отделения неотложной помощи и больницы без неврологической экспертизы, использование телемедицинских ресурсов и систем для помощи при инсульте должно продолжать поддерживаться учреждениями здравоохранения, правительствами, страховщиками и поставщиками. Целью этой поддержки является обеспечение более справедливого доступа к помощи при инсульте независимо от географического положения пациента или места первоначального обращения.
7. Сети телемедицины могут обеспечить сортировку отобранных пациентов с ишемическим инсультом, переводимых из удаленных больниц для рассмотрения вопроса об ЭВТ в центрах, способных ее выполнить. Обсервационное исследование сравнило клинические исходы после ЭВТ между пациентами с

инсультом в бассейне передней циркуляции, переведенными после телеконсультации, и пациентами, поступившими напрямую в центр с возможностью ЭВТ. По сравнению с 103 пациентами, поступившими напрямую, 48 переведенных пациентов имели более высокую частоту в/в ТЛТ, более низкую частоту симптоматического ВМК и смертности, сходные показатели реперфузии и благоприятных функциональных исходов. Это несмотря на более длительное время до начала ЭВТ у переведенной группы [24]. Ряд обсервационных исследований (в основном из отдельных сетей телемедицины при инсульте) также описали применение телемедицины для избегания перевода, в значительной степени без негативного влияния на исходы пациентов [15,25,26]. Однако одно обсервационное исследование из отдельной системы здравоохранения обнаружило, что у пациентов, оставленных для лечения на месте, был повышен риск скорректированной внутрибольничной смертности, более длительный срок госпитализации и сниженная долгосрочная выживаемость [22].

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Роль телемедицины требует дальнейшего изучения и развития. Недавние исследования подтвердили осуществимость и безопасность использования телемедицины для сокращения межбольничных переводов и лечения пациентов на месте, в том числе с помощью телемедицинских услуг в стационаре [25,26]. Особенно в текущих условиях переполненных отделений неотложной помощи и больниц, а также уже перегруженных систем межбольничной транспортировки, потенциал телемедицины для обеспечения возможности безопасного лечения большего числа пациентов на месте является привлекательным. Однако крупное общенациональное обсервационное исследование показало, что внедрение телемедицины не повлияло на практику переводов пациентов с инсультом [27]. Требуются дальнейшие исследования, подтверждающие безопасность и другие ориентированные на пациента преимущества использования телемедицины для избегания ненужных межбольничных переводов. Это необходимо для определения роли телемедицины в организации систем оказания помощи.

2.9. Организация и интеграция компонентов

Рекомендации по организации и интеграции компонентов		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
I	C-E0	1. Больницы должны участвовать в организованной и подотчетной системе оказания помощи при инсульте. Такая система должна представлять собой интегрированную сеть сертифицированных больниц (т.е. больниц, готовых к при-

		ему острого инсульта, первичных и комплексных сосудистых центров) и догоспитальных служб СМП. Эта система должна быть спроектирована таким образом, чтобы пациенты, нуждающиеся в неотложной помощи при инсульте, получали соответствующее и своевременное обследование, диагностику, лечение и межбольничную транспортировку (когда это показано), что оптимизирует их долгосрочные исходы.
I	C-EO	2. Больницы, оказывающие помощь пациентам с острым инсультом, но не предоставляющие круглосуточную ЭВТ (например, больницы, готовые к приему острого инсульта, или первичные сосудистые центры), должны разработать протоколы и процедуры межбольничной транспортировки. Это необходимо для обеспечения быстрой, безопасной и эффективной перевозки пациентов, которые потенциально имеют показания к ЭВТ.
I	B-NR	3. Первичные сосудистые центры, оказывающие помощь пациентам с острым инсультом, которые не предоставляют круглосуточную ЭВТ, должны иметь возможность быстро проводить и интерпретировать внутрисерепную сосудистую визуализацию (КТ/МР-ангиографию) для выявления пациентов с окклюзией крупного сосуда, имеющих показания к ЭВТ [1–6].
I	B-NR	4. Больницы, оказывающие помощь пациентам с острым инсультом, должны разрабатывать и внедрять клинические протоколы, которые соответствуют текущим клиническим рекомендациям, установленным национальными и международными профессиональными организациями, а также государственными или федеральными агентствами и законами [7–10].
I	B-R	5. Больницы, оказывающие помощь пациентам с острым инсультом и предоставляющие услугу ЭВТ, должны разработать систему для комплексного мониторинга ключевых временных показателей и других процессов (напр. время «от двери до пункции», успешность реперфузии), а также отдаленных исходов у пациентов [1,11–13].
I	C-EO	6. Больницы, оказывающие помощь пациентам с острым инсультом и выполняющие ЭВТ, должны проводить аттестацию нейроинтервенционистов на основе установленных и согласованных стандартов обучения и сертификации.
2a	B-NR	7. Больницы, готовые к приему острого инсульта, которые оказывают помощь пациентам с острым инсультом и полагаются на межбольничную транспортировку, могут рассмотреть возможность иметь способность быстро проводить и интерпретировать внутрисерепную сосудистую визуализацию (КТ/МР-ангиографию) для выявления пациентов с окклюзией крупного сосуда, имеющих показания к ЭВТ [3–6].
2b	B-NR	8. В зависимости от характеристик местных и региональных систем оказания помощи, отдельные системы оказания помощи при инсульте могут рассмотреть возможность создания мобильных интервенционных бригад для улучшения своевременности проведения ЭВТ [14–16].

Краткий обзор

На местном или региональном уровне предоставление доказательных реперфузионных методов лечения своевременным, эффективным и справедливым образом требует создания скоординированной системы оказания помощи при инсульте [1]. Эта система должна включать интегрированную сеть служб СМП, а также центральные («хаб») и периферийные («спикерные») больницы с соответствующими уровнями сертификации по инсульту, которые взаимодействуют друг с другом, чтобы обеспечить доступ ко всем основным компонентам помощи при остром инсульте. Каждая система должна включать как минимум один центральный стационар с возможностью ЭВТ и другой продвинутой нейрохирургической помощью. Клинические протоколы для безопасного, эффективного и оперативного проведения реперфузионной



терапии должны быть установлены во всех больницах, независимо от их места в системе оказания помощи. Периферийные («спикерные») больницы должны разработать протокол межбольничной транспортировки, который гарантирует быструю перевозку пациентов, имеющих показания к ЭВТ или другой расширенной помощи при инсульте [2]. Решения о переводе должны приниматься на основании результатов расширенной неврологической визуализации, соответствующей ожидаемому уровню ресурсов больницы и её положению в рамках системы оказания помощи при инсульте. Каждая система оказания помощи при инсульте должна быть определяемой, узнаваемой и подотчетной перед местным или региональным населением, которому она служит [17].

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Точная идентификация и эффективное, справедливое лечение пациентов с острым инсультом, имеющих показания к реперфузионной терапии, требуют развития системы оказания помощи при инсульте. Такая система должна представлять собой комплексную, хорошо скоординированную и эффективную систему оказания помощи, объединяющую догоспитальный, стационарный и подострый периоды. Подотчетная система оказания помощи подчеркивает важность вовлеченности больниц и систем здравоохранения в определение конкретной системы оказания помощи, понимание своей роли в ней и принятие ответственности за ее функции, возможности и помощь, оказываемую обслуживаемым сообществам [17]. Существуют согласованные руководства, определяющие оптимальные структуры, функции и цели для системы оказания помощи при инсульте [1,2]. Также существуют исследования, основанные на моделях или симуляции, которые стремятся определить оптимальные организационные или функциональные компоненты систем инсульта [18–22]. Однако применимость их выводов к системам оказания помощи при инсульте в других странах или в рамках других систем здравоохранения неопределенна. Таким образом, остается неопределенность в отношении того, как можно наилучшим образом спроектировать, оптимизировать и контролировать такие системы оказания помощи.
2. Системы оказания помощи при инсульте должны быть спроектированы по принципу «центр-периферия» (hub-and-spoke), в которой центральные (хаб) больницы выступают в качестве референтных центров для проведения реперфузионной терапии и другой расширенной нейрохирургической помощи. Такие системы требуют, чтобы периферийные (спикерные) больницы разрабатывали и внедряли протоколы межбольничной транспортировки, которые позволяют быстро идентифицировать и перевозить пациентов в ближайший центр, способный оказать необходимый уровень специализированной по-

мощи [2]. Предыдущие исследования показали, что количество межбольничных переводов со временем увеличивается [23–25]. Однако продолжительное время межбольничной транспортировки (например, >120 минут) является обычным явлением у пациентов с острым инсультом [25,26], а задержки при переводе связаны с худшими исходами у пациентов, получающих ЭВТ [27]. Таким образом, следует разрабатывать протоколы, делающие акцент на эффективности и скорости работы системы. При этом мы отмечаем, что недостает исследовательских работ, направленных на выявление идеальных организационных структур и процессов для межбольничных переводов.

3. Эффективная межбольничная транспортировка пациентов с острым инсультом из первичных сосудистых центров, которые могут получить пользу от ЭВТ, требует точной и быстрой идентификации окклюзии крупного сосуда с помощью внутрочерепной сосудистой визуализации [1,2]. Поскольку только меньшинство пациентов с острым инсультом имеют показания к ЭВТ (верхние оценки варьируются в диапазоне 10–15%) [28], и перевод потенциально удаляет пациентов от их социальной поддержки, а также увеличивает нагрузку на референтные центры, крайне важно точно выявлять пациентов с окклюзией крупных сосудов, которые с высокой вероятностью получают ЭВТ после перевода. Внутрочерепная сосудистая визуализация на основе КТ/МР-ангиографии является эффективным и точным методом для идентификации этой подгруппы пациентов [3]. Информация от исследований на основе КТА/МРА, объединенная с эффективным принятием решений и процессами межбольничной транспортировки, может минимизировать время от начала инсульта до ЭВТ, что приводит к меньшему числу ложноположительных переводов [3]. Подавляющее большинство отделений неотложной помощи в США сообщают о наличии доступа к КТА [29]. Одноцентровые исследования продемонстрировали ценность применения КТА-визуализации ко всем пациентам с ОИИ, поступающим в течение 24 часов [4]. Внедрение широкой стратегии КТА-визуализации увеличило выявление окклюзии крупных сосудов и ЭВТ, которое также проводилось более быстро [4]. Однако идеальные возможности визуализации в периферийных (спикерных) больницах, которые максимизируют диагностическую точность, поддерживают эффективную межбольничную транспортировку, оставаясь при этом осуществимыми, рентабельными и устойчивыми, все еще неопределенны. Идеальный подход будет в значительной степени зависеть от конкретных организационных особенностей локальной системы оказания помощи при инсульте [2,3].
4. Скоординированное оказание высококачественной клинической помощи пациентам с острым инсультом требует хорошо организованной, многодисциплинарной команды. Использование клинических протоколов или маршрутизаций, содержащих детальный набор инструкций, основанных на текущей

лучшей доказательной практике, является логичным шагом для обеспечения того, чтобы оптимальная помощь оказывалась каждому пациенту. Письменные клинические протоколы были определены как ключевой элемент для создания первичных сосудистых центров [7,8]. Многочисленные наблюдательные программы по улучшению качества, предназначенные для улучшения доступности и своевременности проведения в/в ТЛТ, включали клинические протоколы как часть своих вмешательств [9,10,30,31]. В последнее время несколько многокомпонентных исследований по улучшению качества, направленных на улучшение помощи по более широкому спектру показателей качества, также включали клинические протоколы [32–34]. Хотя эти проекты продемонстрировали улучшение качества помощи и/или исходов, они не были предназначены для выявления независимого эффекта именно клинических протоколов.

5. При NNT (*количество пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы предотвратить один дополнительный неблагоприятный исход (или достичь один дополнительный благоприятный исход) по сравнению с контролем (плацебо или стандартной терапией)*) менее 3, ЭВТ при ОИИ является одним из самых эффективных методов лечения во всей медицине [35]. Однако, как и в случае с в/в ТЛТ, клиническая польза ЭВТ напрямую зависит от времени с момента начала инсульта [36]. Поэтому проведение ЭВТ как можно быстрее имеет первостепенное значение. Были разработаны показатели эффективности, предназначенные для мониторинга качества, своевременности и исходов, связанных с ЭВТ [13,37], и они были включены в процессы сертификации сосудистых центров [38]. Согласительные заявления подчеркивают важность отслеживания временных точек ЭВТ и исходов пациентов [1], а также проведения постоянной деятельности по улучшению качества, включая коллегиальный разбор случаев для мониторинга помощи при ЭВТ [13]. Существуют примеры успешных программ, основанных на улучшении качества, связанных с помощью при ЭВТ [12,39–41], включая данные РКИ [11]. Эти исследования могут служить шаблоном для отдельных больниц и систем здравоохранения для улучшения и контроля качества помощи при ЭВТ и связанных с ней исходов у пациентов.
6. Стандарты обучения и сертификации являются важными инструментами, помогающими обеспечить качество подготовки и поддержание квалификации через непрерывное образование. Согласительный документ, описывающий институциональные требования к программам нейроинтервенционной подготовки, был опубликован в 2017 году [42].
7. Существует критическая необходимость улучшения выявления инсульта вследствие окклюзии крупного сосуда в сельских и малоресурсных центрах

[43]. Очевидно, что потребность в точной и быстрой идентификации окклюзии крупных сосудов в больницах, готовых к приему острого инсульта, не менее важна, чем в первичных сосудистых центрах. Недавние исследования отметили быстрый рост использования КТ-ангиографии и других форм расширенной нейровизуализации у пациентов с острым инсультом [44,45], а также увеличение возможностей для проведения такой визуализации в отделениях неотложной помощи США [29,46]. Однако эти исследования также иллюстрируют более низкие возможности визуализации в небольших и сельских больницах [29,45,46]. Хотя исследования описывают альтернативные стратегии внедрения КТА [4,47], оптимальный подход к визуализации для больниц, готовых к приему острого инсульта остается неопределенным. Компромиссы, связанные с расширением возможностей сосудистой визуализации в малоресурсных больницах, с точки зрения осуществимости, эффективности и экономической целесообразности, являются еще более неясными. Следовательно, рекомендации должны основываться на реалистичной оценке потенциальных преимуществ по отношению к затратам и практическим проблемам. Помимо прямого улучшения возможностей нейровизуализации в больницах, готовых к приему острого инсульта (включая быстрое получение, интерпретацию и передачу сосудистых изображений), также необходимы улучшения в обучении медицинских работников для повышения выявления случаев окклюзии крупных сосудов в полевых условиях. Это позволит более эффективно направлять ресурсы КТА на тех пациентов, у которых подозревается окклюзия крупных сосудов [43].

8. Большинство ЭВТ проводится в специализированных центрах пациентам, которые либо поступают напрямую, либо госпитализируются после межбольничной транспортировки. Количество и распределение больниц в США, выполняющих эндоваскулярные вмешательства, сложилось при минимальном системном планировании; следовательно, текущие региональные системы не оптимизированы [48], что приводит к неэффективности и географическому неравенству в доступе [49]. Требуются альтернативные модели оказания помощи, которые улучшат географический охват, сохраняя при этом эффективность системы. Подход с мобильной интервенционной бригадой — это модель, при которой эндоваскулярная бригада выезжает в периферийную («спикерную») больницу для проведения ЭВТ. Изучались различные способы транспортировки, включая: использование вертолетов (Бавария, Германия) [14], комбинацию поездов метро и автомобилей (Нью-Йорк, США) [15,50], только автомобили (Гейдельберг, Германия [16]; префектура Хоккайдо, Япония [51]). По сравнению с альтернативными подходами, все модели мобильных интервенционных бригад демонстрируют более быстрое проведение ЭВТ, а в некоторых исследованиях — лучшие исходы у пациентов [14,52].

Однако внедрение таких систем является сложным и будет зависеть от характеристик местных и региональных систем оказания помощи, таких как: размер и плотность населения предполагаемой зоны покрытия, географическое распределение существующих центров с возможностью ЭВТ, готовность больниц/систем здравоохранения к сотрудничеству и возмещению затрат.

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Требуется разработка и внедрение методов исследований, основанных на моделировании и симуляции, направленных на определение оптимальных организационных и функциональных компонентов систем оказания помощи при инсульте для конкретного региона или определенной популяции.
- Необходимы исследования, призванные определить идеальную организационную структуру и процессы межбольничных переводов, а также влияние задержек при таких переводах.
- Требуется больше исследований по оптимальному подходу к визуализации, особенно в отношении кандидатов на межбольничный перевод (напр. одновременное или последовательное проведение КТ, КТ-ангиографии и КТ-перфузии).
- Были бы полезны более количественные оценки идеальных возможностей визуализации в периферийных («спикерных») больницах, участвующих в системе оказания помощи при инсульте, для понимания осуществимости, экономической эффективности и устойчивости более широкого внедрения возможностей внутрочерепной сосудистой визуализации.
- Были бы полезны более широкие опросы и качественные исследования возможностей визуализации в периферийных («спикерных») больницах, участвующих в системах оказания помощи при инсульте.
- Были бы полезны дополнительные исследования для выявления независимого влияния клинических протоколов на качество помощи и исходы пациентов.
- Необходимы исследования для оценки эффективности усилий по улучшению качества в улучшении и мониторинге показателей ЭВТ и исходов пациентов.

2.10. Регистры инсультов, повышение качества и корректировка рисков

Рекомендации по регистрам, повышению качества и корректировки риска		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
I	B-R	1. Больницы, лечащие пациентов с острым инсультом, должны применять многокомпонентный процесс улучшения качества. Этот процесс должен включать непрерывный мониторинг, анализ и обратную связь по показателям качества, эталонным значениям и доказательным практикам, чтобы повысить качество помощи, улучшить исходы и сократить неравенство в здравоохранении [1–8].

I	B-NR	2. Больницы, лечащие пациентов с острым инсультом, должны участвовать в регистрах по инсульту, чтобы повысить соблюдение показателей качества и рекомендаций руководств, а также улучшить исходы пациентов [1,3,7,9–17].
I	B-R	3. Больницы, лечащие пациентов с острым инсультом, должны измерять и документировать исходную тяжесть инсульта (напр. балл по шкале NIHSS) у всех пациентов с острым инсультом, чтобы модели корректировки риска, используемые для сравнения показателей работы больниц, были достаточно точными и надежными [18–29].

Краткий обзор

Вмешательства по улучшению качества способствуют соблюдению доказательных показателей эффективности, стандартов качества и улучшению помощи пациентам и связаны с улучшением исходов пациентов, включая снижение смертности. Эффективные индивидуальные стратегии включают выявление клинических лидеров и команд по улучшению качества, обучение персонала и обучающие семинары, определение барьеров и пробелов, разработку маршрутизации и планов действий, а также непрерывный мониторинг и обратную связь [1–3]. В качестве основы для непрерывного проведения программ по улучшению качества стандартизированный регистр инсульта (или репозиторий данных) является идеальным инструментом для мониторинга, анализа и предоставления обратной связи заинтересованным сторонам. Данные регистров предоставляют возможности для изучения качества помощи в соответствии с текущими показателями качества и рекомендациями, выявления неравенства и потребностей в здравоохранении, внедрения бенчмаркинга и поддержки клинических исследований [30–32]. Тяжесть инсульта, оптимально измеряемая по шкале NIHSS, является значимым предиктором исходов и должна использоваться в моделях корректировки риска для сравнения показателей работы больниц. Однако, чтобы избежать внесения систематической ошибки отбора, важно, чтобы баллы NIHSS точно и последовательно регистрировались в каждом центре для всех пациентов, поступивших с ОИИ.

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Данные трех кластерных РКИ показали, что многокомпонентные вмешательства по улучшению качества эффективны для повышения приверженности доказательным показателям эффективности [1–3] и для более быстрого проведения в/в ТЛТ [2]. Отдельные стратегии и компоненты, использованные в этих исследованиях, включали образовательные семинары, обучение персонала, определение клинических лидеров, создание бригад по улучшению качества, выявление барьеров и пробелов, разработку маршрутизации, протоколов помощи или планов действий, непрерывный мониторинг и обратную связь по показателям работы [1–3]. Результаты нерандомизированных исследований, использовавших согласованный дизайн больниц [4] или дизайн "до и после" [5,6], также подчеркнули эффективность многокомпонентных вмешательств

в улучшении качества помощи [4–6] и исходов пациентов после ОИИ [6]. Два крупных исследования на основе регистров, которые использовали несколько отдельных стратегий для улучшения своевременности в/в ТЛТ, продемонстрировали быстрое снижение времени "от двери до иглы" и улучшение исходов пациентов [6,8].

2. Нерандомизированные обсервационные исследования, анализирующие тенденции с течением времени в центрах, участвующих в регистрах инсульта, а также исследования "до и после" показали, что участие в регистре данных по инульту как одна часть процесса улучшения качества было связано с: улучшением соблюдения показателей качества помощи при инульте [9,11,12], повышением частоты и более ранним проведением реперфузионной терапии [8,10,15,16,33], увеличением числа пациентов, выписанных домой [10,33], снижением смертности [7,10,11,14], меньшим количеством клинических сосудистых событий в ходе наблюдения [1]. Несколько исследований показали, что участие в регистре инсульта улучшает как качество помощи, так и исходы. Анализ популяционной когорты REGARDS показал, что 207 пациентов с впервые возникшим инультом, госпитализированных в больницу, участвующую в регистре инсульта, получали более качественную помощь, чем 339 пациентов, госпитализированных в больницу, не включенную в регистр [13]. Сравнительное исследование 732 больниц, подобранных по принципу участия или неучастия в регистре GWTG-Stroke, показало, что пациенты, леченные в больницах-участницах регистра, имели большее снижение смертности через 30 дней и 1 год и более высокую частоту выписки домой [7]. Другое сравнительное исследование 50 579 пациентов, включая 56%, леченных в центрах, участвующих в регистре Coverdell Acute Stroke Registry, показало, что пациенты, получавшие помощь в центрах, не включенных в регистр, имели более высокий риск смерти после первой недели госпитализации [17].
3. Исходы инсульта на индивидуальном уровне у пациента сильно зависят от исходной тяжести, измеряемой по шкале NIHSS [18–20,29]. Включение NIHSS в многовариантные прогностические модели исходов инсульта приводит к значимому повышению их точности [21,22]. При сравнении показателей работы больниц на основе исходов, модели корректировки риска должны включать показатель тяжести инсульта [21,23]. Однако точное профилирование или ранжирование больниц требует, чтобы данные NIHSS точно и последовательно регистрировались в каждом центре. Хотя документирование данных NIHSS в таких регистрах, как GWTG-Stroke, улучшилось в последние годы, исторически этим данным были свойственны высокие показатели отсутствия, сочетающиеся с систематической ошибкой отбора [24], что может осложнять процедуры корректировки риска [25]. Административный код для балла

NIHSS (ICD-10 R29.7xx) был введен в 2016 году, чтобы позволить более широкое внедрение корректировки риска инсульта в разных больницах независимо от их участия в регистре инсульта [26]. Однако, как и в случае с данными из регистров инсульта, для этого кода характерны неполная документация (т.е. пропуски данных) и доказательства систематической ошибки отбора [22,27,28].

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Расширение регистров для сбора большего количества данных с догоспитального этапа и данных, связанных с процессами межбольничной транспортировки, было бы ценным для проведения будущих исследований.
- Во всем мире идентифицировано более 25 национальных регистров [36]; примеры данных регионального или национального уровня включают GWDC (США), RES-Q (Европа), GWTC-Stroke (США), AusCR (Австралия) и SSNAP (Великобритания). Требуются дальнейшие исследования, чтобы понять, как системы здравоохранения и региональные программы по инсульту могут наилучшим образом способствовать использованию и управлению данными из региональных или национальных регистров, которые позволяют проводить сравнения между центрами и регионами. Международный консорциум регистров инсульта может стать жизнеспособным проектом в будущем.
- Также требуются дальнейшие исследования, чтобы понять, как лучше всего поддерживать вмешательства по улучшению качества в системах оказания помощи при инсульте, продемонстрировать, влияют ли и как такие вмешательства на исходы, и понять роль организационного и системного контекста в поддержке усилий по улучшению качества.
- Хотя одно исследование показало высокую межэкспертную надежность педиатрической шкалы PedNIHSS при использовании обученными детскими неврологами, будущие исследования требуются для определения ее применения в моделях корректировки риска [37].

3. ЭКСТРЕННАЯ ОЦЕНКА И ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Шкалы оценки тяжести инсульта

Рекомендации по регистрам, повышению качества и корректировки риска		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
I	B-NR	1. У пациентов с подозрением на ОИИ рекомендуется использовать шкалу тяжести инсульта, предпочтительно NIHSS, для оценки клинического дефицита на исходном уровне и после проведения реперфузионной терапии [1,2].

Краткий обзор

Шкала NIHSS — это хорошо зарекомендовавшая себя стандартизированная шкала, которая может быть точно оценена широким спектром медицинских специалистов. Она надежно количественно оценивает степень неврологического дефицита, облегчает коммуникацию, помогает выявлять пациентов, имеющих показания к в/в ТЛТ или ЭВТ, позволяет объективно измерять изменения клинического состояния и идентифицирует пациентов с более высоким риском осложнений, таких как внутри-мозговое кровоизлияние [1–5].

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Тяжесть инсульта на исходном уровне, измеренная по шкале NIHSS, оказалась одним из наиболее сильных предикторов смертности и уровня независимости через 30 дней и 3 месяца [1,2]. Исходный балл NIHSS и изменение балла (Δ NIHSS) через 24 часа являются независимыми предикторами хорошего функционального исхода через 3 месяца у пациентов с симптоматическим ВМК после в/в ТЛТ [3]. Более того, абсолютный балл NIHSS через 24 часа, рассматриваемый как непрерывная переменная и скорректированный на исходный балл, является наилучшим предиктором функциональных исходов через 90 дней [4]. Балл NIHSS в течение первой недели после ЭВТ соответствует требованиям суррогатной конечной точки для более отдаленных исходов [5]. Таким образом, шкала NIHSS является основным инструментом для первоначальной оценки инсульта, принятия решений о лечении и прогнозирования клинического течения.

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- К ключевым пробелам в знаниях относятся ограничения шкалы NIHSS при оценке инсультов в бассейне задней циркуляции, ее общая межэкспертная надежность [6–8], смещение в сторону левого полушария («left brain bias»), а также культурная уместность изображений в ее нынешнем широко используемом формате. Ранее была предложена модифицированная шкала NIHSS (mNIHSS) для повышения надежности и снижения сложности [7]. Однако она не получила широкого клинического применения, вероятно, из-за лишь умеренных улучшений по сравнению с оригинальной шкалой [6]. Исследование Stockbridge et al. недавно попыталось устранить смещение в сторону левого полушария и культурные ограничения, предоставив новые графические стимулы для помощи медицинским работникам, ухаживающим за пациентами с инсультом [9]. Хотя новые изображения, по-видимому, предлагают более широкую культурную применимость, требуются дальнейшие исследования, чтобы определить клиническое использование модифицированной NIHSS и оценить ее способность преодолеть смещение в сторону левого полушария при неврологической оценке, присущее оригинальной шкале.

- В ограниченных исследованиях педиатрическая шкала PedNIHSS показала высокую межэкспертную надежность среди детских неврологов, оценивающих инсульт у детей. Однако необходимы будущие исследования для проверки этих предварительных результатов [10].

3.2. Первичные, сосудистые и мультимодальные методы визуализации

Рекомендации по методам нейровизуализации		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
Оценка для в/в ТЛТ		
I	A	1. У пациентов с подозрением на ОИИ рекомендуется проведение экстренной нейровизуализации с помощью КТ или МРТ при первичном обследовании для оценки объема ишемии (напр. по шкале ASPECTS) и исключения внутрисерпного кровоизлияния перед началом реперфузионных вмешательств (см. Рисунок 2).
I	B-NR	2. В больничных системах, оказывающих помощь пациентам с подозрением на ОИИ, следует установить протоколы, основанные на инициативах по улучшению процессов, чтобы экстренная нейровизуализация могла быть выполнена максимально быстро (напр. в течение 25 минут) для обеспечения своевременного проведения реперфузионных вмешательств [1,2].
I	B-NR	3. У пациентов с подозрением на ОИИ и окклюзию крупного сосуда не следует откладывать проведение экстренной сосудистой визуализации (КТА или КТ-перфузия) до получения результатов креатинина в сыворотке крови [3,4].
2a	C-LD	4. У педиатрических пациентов с подозрением на ОИИ целесообразно выполнение экстренной нейро- и сосудистой визуализации с помощью МРТ/МРА сосудов шеи и интракраниальных сосудов для выявления пациентов с окклюзией крупного сосуда, а также для дифференциальной диагностики артериального ишемического инсульта, геморрагического инсульта и состояний, имитирующих инсульт [5–8].
2a	C-LD	5. У педиатрических пациентов с подозрением на ОИИ целесообразно выполнение экстренной нейро- и сосудистой визуализации с помощью КТ/КТ-ангиографии сосудов шеи и интракраниальных сосудов, если проведение МРТ/МРА невозможно немедленно (в течение 25 минут), для выявления пациентов с окклюзией крупного сосуда [5–9].
2a	B-R	6. У пациентов с подозрением на ОИИ, которые проснулись с симптомами или имеют неизвестное время начала (>4,5 часов с момента последнего контакта в норме), но в остальном имеют показания к в/в ТЛТ, отбор по критерию несоответствия DWI-FLAIR может быть полезен для определения показаний к в/в ТЛТ в расширенном временном окне [10,11].
2a	B-R	7. У пациентов с подозрением на ОИИ, которые проснулись с симптомами или имеют неизвестное время начала (от 4,5 до 24 часов с момента последнего контакта в норме), отбор с помощью КТ-перфузии или МРТ (несоответствие DWI-PWI) с использованием автоматизированного программного анализа постобработки может быть полезен для определения показаний к в/в ТЛТ в расширенном временном окне [12,13].
Оценка для ЭВТ		
I	A	8. У пациентов с подозрением на ОИИ и окклюзией крупного сосуда, поступивших в течение 24 часов с момента последнего контакта в норме, экстренная нейро- и сосудистая визуализация (КТ/КТА или МРТ/МРА) сосудов шеи и интракраниальных сосудов должна быть выполнена максимально быстро для отбора на ЭВТ и планирования лечения.



2a		9. У пациентов с подозрением на ОИИ и окклюзией крупного сосуда, поступивших в период от 6 до 24 часов с момента последнего контакта в норме, дополнительные исследования — КТ-перфузия, МРТ (критерий несоответствия DWI-FLAIR) или критерий несоответствия DWI-PWI) с автоматизированным программным анализом — могут быть полезны при оценке показаний к ЭВТ, если они доступны немедленно [14].
2b	B-R	10. У пациентов с подозрением на ОИИ и окклюзией крупного сосуда на основании догоспитальной оценки с использованием валидированной шкалы тяжести инсульта (напр. RACE >4) и имеющих показания к ЭВТ, может быть рассмотрена прямая транспортировка в ангиографическую операционную. Целью является сокращение времени до вмешательства и улучшение функциональных исходов [15–17].
2b	B-NR	11. У пациентов, экстренно переведенных с подозрением на ОИИ вследствие окклюзии крупного сосуда (на основании данных визуализации или клинической оценки) и имеющих показания к ЭВТ, может быть рассмотрена прямая транспортировка в ангиографическую операционную без повторной нейровизуализации по прибытии в центр с возможностью ЭВТ, если не произошло клинических изменений или не было значительной задержки при транспортировке [16,18–20].

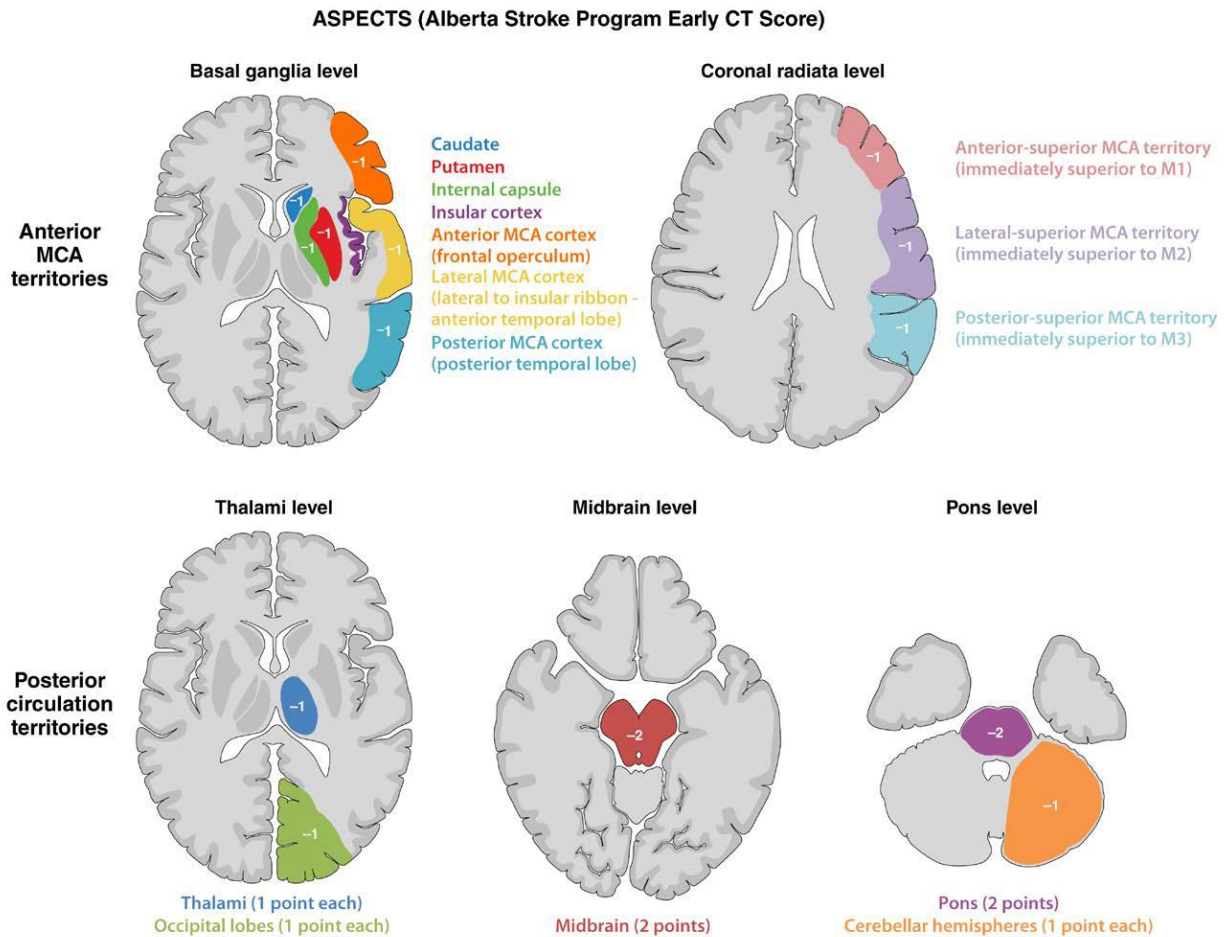


Рисунок 2. Шкала ASPECTS: Шкала ранней оценки риска инсульта по данным КТ.

Краткий обзор

Нейровизуализация головного мозга необходима для исключения кровоизлияния у взрослых и педиатрических пациентов, имеющих показания к реперфузионной терапии при ОИИ. Хотя протоколы на основе КТ являются более эффективными и универсальными, протоколы на основе МРТ могут быть целесообразны в условиях высоких ресурсов и в педиатрических популяциях, если можно достичь схожего времени до визуализации, как и при КТ. Когда это необходимо для отбора на ЭВТ, сосудистая нейровизуализация сосудов шеи и интракраниальных сосудов для выявления окклюзии крупного сосуда должна выполняться быстро и не откладываться из-за ожидания результатов оценки функции почек, учитывая зависимость функциональных исходов от своевременности реперфузии. Для отбора пациентов на в/в ТЛТ в окне 4,5–24 часа и на ЭВТ в окне 6–24 часа могут рассматриваться две парадигмы визуализации:

- Несоответствие DWI-FLAIR на МРТ.
- Определение соотношения объема ишемической пенумбры к ядру инфаркта с помощью КТ- или МР-перфузии.

Новый подход прямой транспортировки в ангиографическую операционную недавно показал перспективность у пациентов с подозрением на окклюзию крупного сосуда, нуждающихся в ЭВТ, но требует дальнейших подтверждающих исследований. Другие элементы текущих рекомендаций по ведению взрослых с ОИИ, такие как диагностические тесты визуализации и общая неотложная помощь, должны быть интегрированы и адаптированы в рамках институциональных клинических путей для педиатрического инсульта.

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. У многих пациентов диагноз ОИИ может быть точно установлен на основании клинической картины и отрицательного результата КТ или признаков ранних ишемических изменений на КТ [21,22]. КТ-визуализация пациентов с острым инсультом эффективна для быстрого выявления острого внутричерепного кровоизлияния. КТ была единственным методом нейровизуализации, использовавшимся в исследованиях NINDS rt-PA и ECASS III, и поэтому является достаточным методом нейровизуализации для принятия решений о в/в ТЛТ у большинства пациентов [23]. МРТ была так же точна, как КТ, в выявлении гиперострого внутримозгового кровоизлияния у пациентов с симптомами инсульта в течение 6 часов от начала, когда использовались градиентные эхо-последовательности [1,24,25].
2. Нейровизуализация головного мозга рекомендуется в первую очередь для исключения внутричерепного кровоизлияния, а также для выявления окклюзии крупного сосуда и оценки объема ишемии ткани. Это является частью первичного обследования пациентов с ОИИ, потенциально имеющих показания к

ЭВТ. Польза от в/в ТЛТ и ЭВТ зависит от времени: более раннее начало лечения приводит к большей пользе [26,27]. В отношении ЭВТ, объединенный анализ 5 РКИ, сравнивавших ЭВТ с медикаментозной терапией (где большинство пациентов были пролечены в течение 6 часов), показал, что шансы на улучшение инвалидизации через 90 дней (балл по шкале mRS) снижаются с увеличением времени от начала симптомов до артериальной пункции [28]. Исследования с терапевтическими окнами 6–16 часов и 6–24 часа, которые использовали расширенную визуализацию для идентификации относительно однородной группы пациентов, показали ограниченную вариабельность эффекта лечения в зависимости от времени у этих тщательно отобранных пациентов [29,30]. Однако отсутствие подробных журналов скрининга в этих исследованиях ограничивает оценку истинного влияния времени в этой популяции. Чтобы максимальная доля пациентов, имеющих показания и поступающих в окне 6–24 часа, имела доступ к ЭВТ и оптимальную пользу от нее, обследование и лечение должны выполняться максимально быстро. Хотя несколько исследований по ЭВТ при большом ядре инфаркта включали пациентов, поступивших до 24 часов с момента последнего контакта в норме, некоторые исследования ограничивались поступлением в течение 6–12 часов, что указывает на то, что пациенты с большим ядром инфаркта также могут быть быстро прогрессирующими, требующими вмешательства как можно скорее [31–33]. Сокращение временного интервала от поступления до первичной нейровизуализации сокращает время до начала реперфузионного лечения. Исследования показали, что медианное или среднее время "от двери до визуализации" ≤ 25 минут может быть достигнуто в различных больничных условиях [9,34–36]. Больницы, использующие МРТ в качестве первичного метода визуализации, должны стремиться достигать аналогичного времени "от двери до визуализации" (напр. < 25 минут), как и при протоколах на основе КТ.

3. В мета-анализе, который включил 14 исследований, сообщающих об остром повреждении почек (ОПП) у пациентов с ОИИ, перенесших КТ-ангиографию/КТ-перфузию (КТА/КТП), авторы не обнаружили различий в частоте ОПП между группами, проходившими КТА/КТП, по сравнению с теми, кто проходил только КТ, после корректировки на исходную функцию почек. Общая частота ОПП и потребности в гемодиализе у пациентов, получавших КТА/КТП, составила 3% и 0,07% соответственно. Нерандомизированные данные свидетельствуют о том, что КТА/КТП не связаны со статистически значимым увеличением риска ОПП у пациентов с инсультом, даже среди тех, у кого имеется известная хроническая болезнь почек [3,4].
4. Данные наблюдательных исследований ограничены, однако они указывают, что МРТ/МРА-визуализация должна быть методом выбора для оценки детей с подозрением на инсульт в гиперостром периоде, чтобы выявить пациентов,

имеющих показания к в/в ТЛТ или ЭВТ. Хотя МРТ может приводить к несколько более длительным задержкам в диагностике [5], она более надежна для дифференциации ОИИ от состояний, имитирующих инсульт, и не использует ионизирующее излучение. Эти два фактора являются общими проблемами при обследовании педиатрических пациентов.

5. Чтобы минимизировать задержку в диагностике при обследовании детей с подозрением на инсульт, использование КТ и КТА является целесообразным, если МРТ недоступна немедленно (в течение 25 минут) или существуют противопоказания для МРТ. Это необходимо для выявления пациентов, имеющих показания к реперфузионным вмешательствам [9]. Для снижения риска облучения проведение КТ/КТА должно следовать педиатрическим стратегиям снижения дозы облучения [37].
6. У пациентов, поступающих с инсультом при пробуждении или с неизвестным временем начала (>4,5 часов с момента последнего контакта в норме), отбор по критерию несоответствия (mismatch) может быть полезен для выбора пациентов, которые могут получить пользу от в/в ТЛТ в этих расширенных временных окнах (**Таблица 2**). Исследование WAKE-UP использовало МРТ-несоответствие между аномальным сигналом на DWI и отсутствием выраженных видимых изменений сигнала на FLAIR, исключая поражения на DWI размером более одной трети территории СМА [10]. Впоследствии исследование THAWS было досрочно прекращено после результатов исследования WAKE-UP, но также использовало отбор по DWI-FLAIR несоответствию [11]. Несколько РКИ изучали эффективность в/в ТЛТ в расширенном окне >4,5 часов, используя отбор на основе перфузии: с помощью МРТ DWI-PWI (исследования EPITHET [38], ECASS-4 [39]), или преимущественно КТ-перфузии (исследования EXTEND [12], TRACE-III [13], TIMELESS [40]). Целью было определение объемов ишемического ядра по сравнению с спасаемой ишемической пенумброй с помощью автоматизированного программного анализа. Критерии отбора в исследованиях: EPITHET (раннее исследование фазы 2): соотношение несоответствия PWI (Tmax >2 сек) к DWI >1.2, объем несоответствия >10 мл, объем DWI <100 мл, объем PWI (Tmax >8 сек) <100 мл. ECASS-4 (окно >4,5–9 часов): соотношение несоответствия PWI-DWI >1.2, объем несоответствия >20 мл, объем DWI <100 мл. EXTEND (окно >4,5–9 часов): допускался отбор по МРТ DWI-PWI или КТП. Соотношение несоответствия гипоперфузии (Tmax >6 сек) к ишемическому ядру (DWI или rCBF <30%) >1.2, объем несоответствия >10 мл, ишемическое ядро <70 мл. TRACE-III (516 пациентов в Китае, окно 4,5–24 часа, окклюзия ВСА/М1-М2 СМА, <2% проведена ЭВТ): спасаемая ишемическая ткань по данным МРТ DWI-PWI или КТ-перфузии. Соотношение несоответствия гипоперфузии (Tmax >6 сек) к ишемическому ядру (DWI или rCBF <30%) >1.8, объем несоответствия

>15 мл, ишемическое ядро <70 мл. Смотри раздел 4.6.3. «Внутривенный тромболитис в расширенном временном окне» для рекомендаций, связанных с лечением.

Таблица 2. Критерии визуализации, использованные в исследованиях в/в ТЛТ в расширенном окне.

Исследование	Критерии нейровизуализации
WAKE-UP	Несоответствие DWI/FLAIR: наличие аномального сигнала на DWI и отсутствие видимых изменений сигнала на FLAIR в области острого инсульта
THAWS	Несоответствие DWI/FLAIR: наличие аномального сигнала на DWI и отсутствие выраженных изменений сигнала на FLAIR в области острого инсульта
EPITHET	Несоответствие PWI/DWI: соотношение объемов PWI/DWI >1,2 и объем PWI-DWI ≥10 мл (объем PWI определяется как Tmax >2 с)
ECASS-4	Несоответствие PWI/DWI: соотношение объемов PWI/DWI ≥1,2 и PWI ≥20 мл
EXTEND	Несоответствие данных КТ-перфузии или DWI/PWI: отношение объема ишемической полутени к объему ядра >1,2, объем полутени – ядра >10 мл и объем ядра <70 мл (ядро определяется как <30% нормальных областей на КТ-перфузии или DWI; пенумбра определяется как Tmax >6 с на КТ-перфузии или PWI)
TIMELESS	Несоответствие данных КТ-перфузии или DWI/PWI: отношение объема ишемической полутени к объему ядра >1,8, объем полутени >15 мл и объем ядра <70 мл (ядро определяется как <30% нормальных областей на КТ-перфузии или DWI; пенумбра определяется как Tmax >6 с на КТ-перфузии или PWI с использованием автоматизированной обработки RAPID)
TRACE-3	Несоответствие данных КТ-перфузии или DWI/PWI: отношение объема ишемической полутени к объему ядра >1,8, объем полутени >15 мл и объем ядра <70 мл (ядро определяется как <30% нормальных областей на КТ-перфузии или DWI; пенумбра определяется как Tmax >6 с на КТ-перфузии или PWI с использованием программного обеспечения iStroke)

DWI — диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография; **FLAIR** — инверсионное восстановление с подавлением сигнала от жидкости; **PWI** — перфузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография.

7. Нейрососудистая визуализация с помощью КТА/МРА является критически важным компонентом экстренного протокола визуализации и сортировки пациентов с ОИИ и подозрением на окклюзию крупного сосуда. КТА/МРА визуализация интракраниальных сосудов была необходима для документирования окклюзии крупного сосуда перед рандомизацией в многочисленных РКИ, которые продемонстрировали эффективность ЭВТ как в ранние, так и в поздние временные окна вмешательства (MR CLEAN [41], THRACE [42], ESCAPE [43], EXTEND IA [44], SWIFT PRIME [45], REVASCAT [46], DAWN [29], DEFUSE 3 [30]). Кроме того, КТА/МРА визуализация цервикальных сосудов широко использовалась в этих исследованиях для планирования вмешательства (нап. сосудистый доступ, анатомия дуги аорты/магистральных сосудов, выбор проводящего катетера и устройства для ЭВТ), распознавания тандемной патологии (атеросклеротические стенозы, окклюзии и диссекции сонных

артерий) и определения возможности дополнительных вмешательств (медикаментозная антиагрегантная/антикоагулянтная терапия в сравнении с ангиопластикой/стентированием). В мета-анализе HERMES почти 10% пациентов (122/1254) имели тандемные окклюзии, и экстренная реваскуляризация с помощью ЭВТ продемонстрировала значимое преимущество перед медикаментозным лечением в этой подгруппе (скорректированное ОШ 2,95 [95% ДИ, 1,38–6,32]); см. раздел 4.8.2 «Эндоваскулярная тромбэктомия».

8. Расширенная визуализация с помощью КТ-перфузии, МРТ (несоответствие DWI-FLAIR или несоответствие DWI-PWI) использовалась как дополнительная стратегия отбора в большинстве РКИ по ЭВТ в раннем, позднем окне и при большом ядре инфаркта. Однако, поскольку MR CLEAN и THRACE использовали перед рандомизацией только КТ и выявление окклюзии крупного сосуда, дополнительная визуализация с помощью КТ-перфузии, МРТ DWI или критериев отбора на основе DWI-PWI для определения объемов ишемического ядра и/или пенумбры (с использованием автоматизированного программного анализа) не требуется в ранние (<6 часов) интервенционные временные окна, чтобы не исключать пациентов, которые все еще могут получить пользу от ЭВТ. Оба исследования DAWN и DEFUSE-3 использовали дополнительную визуализацию для отбора оптимальных кандидатов на ЭВТ в расширенном окне 6–24 часа, применяя соответственно: клинико-ядерное несоответствие (комбинация скорректированного по возрасту балла NIHSS и скорректированного по возрасту размера ядра инфаркта на КТ-перфузии [rCBF <30%] или МРТ-DWI), или профиль несоответствия на основе перфузии (соотношение гипоперфузии [Tmax >6 сек] к ядру инфаркта [DWI или rCBF <30%] >1.8, объем несоответствия >15 мл и ядро инфаркта <70 мл) с использованием автоматизированного программного анализа. При этом не наблюдалось потери лечебного эффекта по сравнению с исследованиями в раннем интервенционном окне (DAWN [29]/DEFUSE3 [30]). Хотя результаты нескольких исследований при большом ядре инфаркта предполагают, что расширенные методы визуализации с такими строгими критериями отбора также могут исключать пациентов, которые могли бы получить пользу от ЭВТ, важно отметить повышенную чувствительность КТ-перфузии, МРТ DWI-FLAIR или МРТ DWI-PWI по сравнению с КТ ASPECTS в выявлении пациентов с поражением в бассейне задней циркуляции или большим объемом инфаркта, которые все еще могут иметь показания и быть включены для ЭВТ, особенно в поздние временные окна (ATTENTION [47]/BAOCHE [48]). Фактически, большинство РКИ по ЭВТ при большом ядре использовали какую-либо форму дополнительной визуализации в дополнение к ASPECTS как часть критериев включения по визуализации (RESCUE LIMIT [32], SELECT2 [49], ANGEL ASPECT [50], LASTE [31]). RESCUE LIMIT и LASTE включили

>80% своих пациентов по MPT-DWI ASPECTS и требовали несоответствия DWI-FLAIR для любого пациента в окне 6–24 часа. ANGEL ASPECT и SELECT2 допускали альтернативное включение на основе оценки объемов ядра инфаркта по КТ-перфузии (rCBF <30%) или MPT-DWI, если они были >70 мл и ≤100 мл (диапазон 29–86 мл) или >50 мл (диапазон 57–118 мл) соответственно, по данным автоматизированного программного анализа. Наконец, если время для проведения дополнительной визуализации с помощью КТ-перфузии или MPT DWI-PWI можно минимизировать, ценность расширенной визуализации с применением автоматизированного программного анализа и детекции может дать преимущества в рабочем процессе инсультной интервенции и улучшении качества (включая: раннее распознавание окклюзии крупного сосуда/размера ядра инфаркта и активацию команды для сокращения времени, прогноз для информированного согласия/консультирования семьи, интрапроцедурное и постострое ведение (гемодинамика, антиагрегантная/антикоагулянтная терапия, гиперосмолярная терапия или планирование краниэктомии), оценку эффективности/безопасности ЭВТ на основе сравнения ядра и окончательного объема инфаркта [14].

9. Одно одноцентровое РКИ и несколько нерандомизированных исследований предоставляют данные, подтверждающие стратегию прямой транспортировки в ангиографическую операционную без дополнительной визуализации или сортировки в отделении неотложной помощи. Исследование ANGIOCAT было одноцентровым, проспективным РКИ с участием 174 пациентов, идентифицированных до прибытия в больницу с высоким подозрением на окклюзию крупного сосуда в течение 6 часов от начала симптомов. Пациенты либо проходили стандартное обследование (КТ и КТА), либо направлялись в ангиографическую операционную. По сравнению со стандартным процессом, группа прямого направления в ангиоблок продемонстрировала: более быстрый рабочий процесс: время «от двери до пункции» (18 против 42 минут; $p < 0.001$); время «от двери до реперфузии» (57 против 84 минут; $p < 0.001$), более высокие показатели благоприятных исходов (порядковая шкала mRS: скорректированное ОШ 2.2 [95% ДИ, 1.2–4.1]; $p = 0.009$) [15,16].
10. Несколько исследований предоставляют данные, подтверждающие стратегию прямой транспортировки в ангиографическую операционную без дополнительной визуализации или сортировки в отделении неотложной помощи. В нерандомизированном, ретроспективном, многоцентровом исследовании 1140 переведенных пациентов с окклюзией крупного сосуда, транспортировка в ангиоблок была связана с более быстрым временем от прибытия до пункции (34 против 60 минут), а также с лучшими функциональными и профилями без-

опасности в целом, как в раннем, так и в позднем временных окнах, по сравнению с пациентами, которым проводилась повторная визуализация после перевода [16,18–20].

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Хотя в одном исследовании сообщалось, что модифицированная шкала ASPECTS на МРТ для педиатрических пациентов коррелирует с риском геморрагической трансформации и клиническими исходами через 12 месяцев, общее использование шкалы ASPECTS или ее модификации для МРТ у педиатрических пациентов для отбора пациентов и лечения нуждается в систематическом изучении [51].
- Тромболизис в расширенном окне с использованием только КТ (без расширенной визуализации) может быть привлекательным в условиях ограниченных ресурсов. Нерандомизированные исследования предполагали, что этот подход не связан с повышенным риском кровоизлияний [52,53]. Исследование TWIST было направлено на определение, улучшает ли ТЛТ теноктеплазой, проведенная в течение 4,5 часов после пробуждения, функциональный исход у пациентов, отобранных с помощью КТ. Пациенты были рандомизированы в группу теноктеплазы 0,25 мг/кг или плацебо. Лечение теноктеплазой не было связано с лучшим функциональным исходом по mRS через 90 дней (скорректированное ОШ 1,18 [95% ДИ, 0,88–1,58]; $p=0,27$) [54]. Однако ограничения исследования включают то, что оно было недостаточно мощным (запланированный эффект лечения 11,5% позже был скорректирован до 10%). Кроме того, план по включению 600 пациентов не был достигнут из-за плохого набора во время пандемии COVID. В целом, в настоящее время нельзя рекомендовать только КТ для принятия решений о в/в ТЛТ в окне от 4,5 до 24 часов, но необходимы адекватно мощные исследования.
- Эффективность визуализации в ангиографической операционной не сравнивалась с обычной КТ и поэтому требует формального исследования.

3.3. Другие диагностические тесты

Рекомендации по дополнительным диагностическим тестам		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
I	C-LD	1. У пациентов с подозрением на ОИИ рекомендуется выполнение ЭКГ-исследования, но это не должно задерживать начало в/в ТЛТ или ЭВТ. [1–4]
I	B-NR	2. У пациентов с подозрением на ОИИ рекомендуется определять исходный уровень тропонина, без задержки начала в/в ТЛТ или ЭВТ. [5–9]

Краткий обзор

Для пациентов, поступающих с подозрением на острый инсульт, важно рассмотреть проведение в отделении неотложной помощи релевантных диагностических тестов, которые либо способствуют диагностике острого инсульта, либо помогают определить его механизм. К соответствующим диагностическим тестам относятся: экспресс-тестирование уровня глюкозы (рассматривается более подробно в разделе 4.5 «Глюкоза крови»), исходная ЭКГ [1–4], определение уровня тропонина в сыворотке крови [5–9]. Хотя доступная литература предполагает, что такие тесты, как ЭКГ и тропонины, могут помочь в прогнозе и определении механизма, понимание рекомендуемых временных рамок проведения этих диагностических тестов по отношению к острым вмешательствам, таким как в/в ТЛТ и ЭВТ, имеет критическое значение ввиду зависимости от времени этих вмешательств у пациентов с ОИИ. Текущие ограниченные и нерандомизированные данные свидетельствуют о том, что ЭКГ и определение тропонина не должны задерживать начало реперфузионной терапии.

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Данные одноцентровых наблюдательных исследований позволяют предположить, что ЭКГ во время первоначального обследования пациентов с подозрением на ОИИ потенциально полезно. Результаты ЭКГ могут помочь выявить аномальные сердечные ритмы или ишемию миокарда, что способствует определению механизма инсульта и оценке тяжести состояния. Например, данные нерандомизированного одноцентрового исследования указывают, что определенные изменения на ЭКГ, такие как не синусовый ритм, инверсия зубца Т, изменения сегмента ST и атриовентрикулярные блокады, связаны с более высокой смертностью [2]. Предыдущие исследования продемонстрировали, что определенные находки на ЭКГ (напр. паттерн напряжения, изменения зубца Т, ФП, изменения сегмента ST) связаны с худшими трехмесячными исходами, включая как функциональные исходы (зависимость), так и смертность [1,4]. Другие наблюдательные данные показали связь между гипертрофией левого желудочка на ЭКГ и тяжестью инсульта, внутрибольничной смертностью и функциональным состоянием на момент выписки из больницы [3]. Хотя данные, подтверждающие необходимость исходной ЭКГ, ограничиваются наблюдательными исследованиями, риск вреда, связанный с проведением ЭКГ, низкий, а польза перевешивает риск.
2. Эта рекомендация, пересмотренная по сравнению с рекомендациями 2019 года для включения недавно опубликованных данных, фокусируется на использовании исходного уровня тропонинов, взятого во время первичного обследования пациентов с ОИИ. Нерандомизированные исследования, включая два систематических обзора, указывают, что повышенный уровень тропонина может помочь: прогнозировать кардиоэмболический механизм инсульта [9], предсказать повышенный риск смертности после инсульта [6–8]. Кроме того,

некоторые данные свидетельствуют, что повышенный уровень тропонина помогает прогнозировать смертность [8] в отличие от стабильного или снижающегося уровня при серийных определениях. Другие данные предполагают, что уровни тропонина, измеренные после 4,5 часов от начала симптомов, являются более чувствительными для выявления острого инфаркта миокарда среди пациентов с инсультом [5].

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Хотя серийное определение тропонина рекомендуется для выявления острого инфаркта миокарда у пациентов с подозрением на острые коронарные синдромы, применение и оптимальные сроки проведения серийных определений тропонина, вероятно, зависят от таких факторов, как подозрение на сопутствующую ИБС, подозрение на кардиоэмболический механизм инсульта, характеристики доступных тест-систем (напр. доступность высокочувствительных тропонинов). Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

4. ОБЩАЯ ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ НА РАННЕМ ЭТАПЕ

Стратегии общей поддерживающей терапии на раннем этапе лечения инсульта у детей основаны как на данных, специфичных для инсульта у взрослых, так и на общих педиатрических данных. Знания о специфическом влиянии мер поддерживающей терапии при остром ишемическом инсульте у детей ограничены, что требует дальнейших исследований.

4.1. Дыхательные пути, дыхание и оксигенация

Рекомендации по дыхательным путям, дыханию и оксигенации		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
I	C-LD	1. У пациентов с ОИИ и снижением уровня сознания или бульбарной дисфункцией рекомендуется поддержка проходимости дыхательных путей, и респираторная поддержка по мере необходимости для обеспечения проходимости и защиты дыхательных путей, и адекватной вентиляции и оксигенации [1–3].
I	C-LD	2. У пациентов с ОИИ и гипоксией следует проводить оксигенотерапию для поддержания SpO ₂ >94% [4,5].
2b	B-R	3. У пациентов с ОИИ в течение 6 часов от начала, с баллом NIHSS от 10 до 20, КТ ASPECTS ≥6 и окклюзией крупного сосуда в бассейне передней циркуляции (сегмент M1 или ВСА), которым планируется ЭВТ (с в/в ТЛТ или без нее), может быть целесообразным проведение нормобарической гипероксигенации перед ЭВТ для улучшения функциональных исходов через 90 дней [6–9].
2b	B-NR	4. У пациентов с ОИИ, вызванным артериальной воздушной эмболией, может быть целесообразным применение гипербарической оксигенации (ГБО) для улучшения клинического исхода [10].
3: нет преимуществ	B-R	5. У пациентов с ОИИ без гипоксии, которые не имеют показаний к ЭВТ, не рекомендуется назначение дополнительного кислорода для улучшения функциональных исходов [11–16].



3: нет преимуществ	B-R	6. У пациентов с ОИИ, не связанным с воздушной эмболией, не рекомендуется применение ГБО для улучшения функциональных исходов [17].
--------------------	-----	---

Краткий обзор

Поддержание проходимости дыхательных путей с обеспечением адекватной оксигенации и вентиляции является важнейшим условием у пациентов с острым инсультом [1–3]. В зависимости от локализации инсульта могут возникать изменения уровня сознания, функции глотания и/или дыхания (из-за вовлечения дыхательного центра), что повышает риск гипоксии, легочных осложнений (напр. аспирация, пневмония, отек легких) и дыхательной недостаточности. Острые и хронические длительные периоды гипоксии имеют известные негативные последствия [18,19]. Поэтому логично, что оксигенотерапия у пациентов с гипоксией будет предотвращать осложнения, хотя данные, специфичные для этой популяции, ограничены. В противоположность этому, назначение дополнительного кислорода пациентам без гипоксии не показало устойчивой связи с улучшением клинического исхода в нескольких РКИ. Исключением является подгруппа пациентов с ОИИ вследствие окклюзии крупного сосуда, которым проводится ЭВТ. Для них есть многообещающие данные, что нормобарическая гипероксигенация может быть связана с улучшением функциональных исходов. Гипербарическая оксигенация (ГБО) — это вдыхание чистого кислорода (95–100%) в условиях повышенного давления для повышения уровня кислорода в крови и тканях. Она имеет различные показания, включая заживление ран, отравление угарным газом и декомпрессионную болезнь [20]. Мета-анализ нерандомизированных исследований при воздушной эмболии головного мозга показал, что более раннее начало ГБО связано с повышенной вероятностью благоприятного клинического исхода. Однако рутинное использование ГБО не показало устойчивого улучшения клинических исходов у пациентов без воздушной эмболии.

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Решение о поддержке проходимости дыхательных путей и респираторной помощи при ОИИ должно приниматься на основании состояния пациента:
 - Способности поддерживать или защищать дыхательные пути.
 - Способности обеспечивать адекватную вентиляцию и оксигенацию.
 - Прогнозируемого течения и вероятности ухудшения [1,2,21].

Гипоксия часто встречается у пациентов с инсультом, затрагивая до 63% пациентов в какой-то момент после госпитализации, и связана с повышенным риском смерти и трудностями в защите дыхательных путей [22,23]. Неспособность адекватно обеспечить поддержку проходимости дыхательных путей и респираторную помощь может привести к осложнениям, что в результате повышает смертность и инвалидизацию [3].

2. Ретроспективное когортное исследование пациентов с ОИИ ($n=1479$) показало, что хорошая оксигенация (оцениваемая по взвешенному по времени соотношению SpO_2/FiO_2) в первые несколько часов была связана с более низкой смертностью [4]. Это исследование также показало, что $SpO_2 < 93\%$ была связана с более высокой смертностью по сравнению с $SpO_2 93-95\%$ (12,5% против 6,9%), хотя эта разница не была статистически значимой. Постфактум анализ международного исследования HeadPoST выявил J-образную обратную зависимость между наименьшим значением SpO_2 и смертью/зависимостью, с минимумом для оптимального исхода при 96–97%. При анализе как бинарной переменной у пациентов с гипоксией ($SpO_2 < 93\%$) не наблюдалось значимо более высоких шансов смерти или зависимости (55,6% против 40,0%; скорректированное ОШ 1,19 [95% ДИ, 0,95–1,48]), однако была выявлена значимая связь между SpO_2 и серьезными нежелательными явлениями — с уменьшением по мере увеличения SpO_2 (скорректированное ОШ 1,34 [95% ДИ, 1,07–1,38]).
3. Негативные результаты более ранних исследований нормобарической гипероксигенации (NBO) у пациентов с ОИИ, возможно, были связаны с отсутствием реканализации. Несколько небольших одноцентровых РКИ исследовали этот метод в условиях ЭВТ. Первое исследование рандомизировало 180 пациентов, в группу либо 50% кислорода через маску Вентури, либо 3 л кислорода через назальную канюлю (примерно 32%) в течение 6 часов после ЭВТ. Это исследование установило, что NBO безопасна и, возможно, эффективна [6]. Второе исследование рандомизировало 86 пациентов в группу либо 100% кислорода через лицевую маску (10 л/мин в течение 4 часов, начиная с приемного отделения), либо воздуха. Это исследование установило, что NBO безопасна и выявила снижение роста объема инфаркта с 24 до 48 часов. Вторичные показатели клинического исхода продемонстрировали улучшение в группе NBO [7]. Третье одноцентровое исследование с эскалацией дозы в Китае рандомизировало 100 пациентов с ОИИ, в 4 группы (по 25 пациентов в каждой): контрольная группа, NBO-2 часа, NBO-4 часа и NBO-6 часов (100% кислород со скоростью потока 10 л/мин через лицевую маску) [8]. Первичной конечной точкой был объем церебрального инфаркта через 72 часа после рандомизации. Объемы инфаркта составили 39.4 ± 34.3 мл, 30.6 ± 30.1 мл, 19.7 ± 15.4 мл и 22.6 ± 22.4 мл соответственно ($p=0.013$). Группы NBO-4 часа и NBO-6 часов показали значимые различия (скорректированные значения $p = 0.011$ и 0.027 соответственно) по сравнению с контрольной группой, но не было различий между группами NBO-4 часа и NBO-6 часов. Вторичные конечные точки, такие как изменение балла NIHSS, также были значимыми между группами NBO-4 часа и NBO-6 часов по сравнению с контрольной группой. Исследование OPENS-2 в 26 центрах Китая рандомизировало 282 пациента с

ОИИ вследствие окклюзии крупного сосуда, перенесших ЭВТ, в группы NBO (100% кислород со скоростью потока 10 л/мин через маску в течение 4 часов или FiO₂ 1.0 при интубации) против имитации лечения NBO (100% кислород со скоростью потока 1 л/мин или FiO₂ 0.3). Первичным исходом (слепая оценка) было сравнение баллов по шкале mRS через 90 дней. Медианный балл mRS в группе NBO составил 2 (IQR, 1–4), а в группе имитации NBO — 3 (IQR, 1–4) (скорректированное общее ОШ 1,65 [95% ДИ, 1,09–2,50]; *p*=0,018). Данные по применению NBO в сочетании с ЭВТ являются многообещающими, однако эти результаты необходимо воспроизвести в других крупных многоцентровых исследованиях в более разнообразных популяциях, чтобы подтвердить эти выводы.

4. Мета-анализ 10 нерандомизированных исследований (n=263) пациентов с ятрогенной церебральной артериальной газовой эмболией за определенный период времени показал, что вероятность благоприятного исхода снижается с 65%, когда ГБО начата немедленно, до 30%, когда ГБО отложена на 15 часов. Эти результаты демонстрируют, что более раннее лечение с помощью ГБО при воздушной эмболии головного мозга связано с лучшими исходами [10].
5. Мета-анализ 15 исследований (n=9255) среди пациентов с инсультом (ишемическим и геморрагическим) показал, что дополнительная оксигенотерапия не была связана с ранним неврологическим улучшением или улучшением функциональных исходов через 3–6 месяцев у пациентов с острым инсультом. [11] Крупнейшее РКИ в этом мета-анализе (n=8003), включившее пациентов с острым инсультом (ишемическим и геморрагическим) в течение 24 часов с момента поступления, продемонстрировало, что дополнительный кислород (постоянно или только в ночное время) в течение 3 дней не ассоциировался с улучшением функциональных исходов через 90 дней. [12] Другие меньшие по масштабу РКИ показали схожие результаты, включая квазирандомизированное исследование (n=550) пациентов с острым инсультом (ишемическим и геморрагическим), которое продемонстрировало, что оксигенотерапия в течение 24 часов не была связана с улучшением однолетней выживаемости или снижением неврологических нарушений и инвалидности через 7 месяцев. [13] РКИ (n=289) пациентов с острым инсультом (ишемическим и геморрагическим) в течение 24 часов с момента поступления показало, что дополнительный кислород в течение 72 часов не был связан с улучшением функционального исхода через 6 месяцев. [14] Дополнительная оксигенация, по-видимому, не приносит пользы, однако растёт обеспокоенность тем, что гипероксия может быть даже вредна. В мета-анализе 16 037 пациентов смешанной популяции (большинство пациентов представляли собой смесь острых и соматических больных, но было включено 6398 пациентов с инсультом) либеральная оксигенотерапия (медиана FiO₂ 0,52, диапазон 0,28–1,00; межквартильный

размах (IQR) 0,39–0,85) сравнивалась с консервативной оксигенотерапией (медиана FiO₂ 0,21, диапазон 0,21–0,50; IQR 0,21–0,25). [15] В 8 из этих исследований кислород доставлялся с помощью инвазивной ИВЛ. Исходная медиана SpO₂ в группе либеральной оксигенотерапии составляла 96,4% (диапазон 94,0%–99,0%); при воздействии либеральной оксигенации в этой группе наблюдалось повышение риска смертности. У вентилируемых пациентов с инсультом (ишемическим и геморрагическим), поступивших в ОИТ, артериальная гипероксия была независимо связана с внутрибольничной смертностью (скорректированное ОШ 1,2 [95% ДИ 1,0–1,5]). [16]

6. Мета-анализ 8 РКИ у пациентов с ОИИ (n=493) не выявил различий между ГБО и контролем по таким параметрам, как оценка по шкале NIHSS, индекс Бартела, фактор некроза опухоли альфа, растворимая молекула межклеточной адгезии, растворимая молекула адгезии сосудистых клеток, растворимый Е-селектин и С-реактивный белок. [17] Анализ (n=42 в группе ГБО и n=42 в контрольной группе) показал, что группа ГБО имела достоверно лучшее улучшение по шкале mRS по сравнению с контрольной группой. Однако мета-анализ индекса Бартела (n=80 в группе ГБО и n=70 в контрольной группе) и оценки по NIHSS (n=130 в группе ГБО и n=134 в контрольной группе) не выявил значимых различий. Учитывая эти противоречивые результаты, текущие доказательства не поддерживают рутинное применение ГБО для улучшения клинических исходов при остром инсульте.

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

Исследования, оценивающие пользу оксигенотерапии у отдельных подгрупп пациентов с ОИИ, продолжаются (в частности, исследования, связанные с дополнительным кислородом на фоне в/в ТЛТ или ЭВТ). Существует потенциальная обеспокоенность вредным воздействием гипероксии, которая теоретически может быть опасна из-за физиологических эффектов избытка кислорода (таких как образование свободных радикалов). К потенциальным направлениям будущих исследований относятся:

- Исследования, изучающие роль дополнительной оксигенотерапии у пациентов с ОИИ, получающих реперфузионную терапию (в/в ТЛТ или ЭВТ), включая текущие набирающие участников исследования (NCT06224426, NCT05039697, NCT05965687).
- Исследования, изучающие контролируемую оксигенацию в популяции пациентов с инсультом, в частности, направленные на выяснение, оказывает ли гипероксия негативные эффекты, и на определение необходимости установления рекомендаций по верхнему пределу или ограничению оксигенотерапии (например, 94%–96% сатурации).
- Исследования, изучающие роль ГБО в прекондиционировании.

- Необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования нормобарической оксигенотерапии в различных популяциях для подтверждения эффективности и оптимизации протоколов [8].

4.2. Положение головы

Рекомендации по позиционированию головы		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
3: нет преимуществ	B-R	1. У пациентов с ОИИ в целом не выявлено пользы от стандартного позиционирования головы по сравнению с приподнятым положением на 30° в течение 24 часов для улучшения функционального исхода. [1, 2]
3: нет преимуществ	B-R	2. У пациентов с ОИИ, вероятной причиной которого является атеросклероз крупных артерий, и для которых реперфузионное вмешательство недоступно, не выявлено пользы от стандартного позиционирования по Тренделенбургу (-20°) по сравнению с положением головы от 0 до 30° для улучшения функционального исхода. [3]

Краткий обзор

Положение головы на нулевой отметке или с опущенным изголовьем может играть важную роль в увеличении кровотока в пенумбре и последующей клинической стабилизации в ходе раннего ведения пациентов с ОИИ. Было проведено три РКИ, предлагавших позиционирование головы в качестве метода лечения острого инсульта. Исследование HeadPoST набрало разнородную когорту пациентов как с геморрагическим, так и с ишемическим инсультом без нейровизуализационного подтверждения наличия или отсутствия окклюзии крупного сосуда, и имело нейтральные конечные точки. [1] Предшествующее ему исследование фазы Ib включало пациентов с ОИИ в бассейне передней циркуляции и было сосредоточено исключительно на изменениях средней скорости кровотока, подтвердив её значительное увеличение при положении головы на 0°. [2] Исследование NOPES-2 включало исключительно пациентов с ОИИ вероятной атеросклеротической этиологии, которые не подходили для любой другой формы лечения. Пациенты позиционировались при -20° (позиция Тренделенбурга) и сравнивались со стандартным позиционированием головы (0-30°). Значимой разницы в функциональном исходе обнаружено не было. [3] Все эти исследования продемонстрировали безопасность и осуществимость позиционирования головы на 0° или с опущенным изголовьем без значимых различий в частоте осложнений. В целом, временное использование позиции головы на 0° может иметь клиническую пользу у пациентов с определенными типами ОИИ для улучшения церебральной перфузии.

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Исследование HeadPoST представляло собой крупное международное кластер-рандомизированное перекрестное открытое исследование, в котором пациенты с инсультом любого типа были рандомизированы в группы либо 0° , или с приподнятым изголовьем ($\geq 30^\circ$), которое поддерживалось в течение 24 часов после рандомизации. [1] Распределение баллов по mRS через 90 дней не различалось между группами. Пациенты в группе с горизонтальным положением головы реже могли переносить назначенное положение в течение 24 часов, однако частота развития пневмонии между двумя группами не различалась. Это прагматическое исследование подвергалось критике в связи с рядом ограничений. [4] В HeadPoST в основном включались пациенты с малыми инсультами (медиана балла по NIHSS 4), которые с меньшей вероятностью могли получить пользу от усиления перфузии по сравнению с пациентами с более тяжелым инсультом и/или стенозом или окклюзией крупной артерии. Кроме того, начало вмешательства было значительно отсроченным (медиана 14 часов), что потенциально пропускало окно, в котором позиционирование головы могло бы быть полезным. Небольшое проспективное многоцентровое международное кластер-рандомизированное контролируемое исследование фазы IIb, [2] сравнивавшее положение лежа с положением 30° в течение 24 часов после рандомизации (в течение 12 часов от появления симптомов инсульта) у пациентов с ОИИ в бассейне передней циркуляции, показало улучшение средней скорости кровотока в ипсилатеральной СМА. Значимой разницы в функциональном исходе через 90 дней обнаружено не было.
2. В проспективном рандомизированном открытом исследовании с скрытой оценкой конечных точек, многоцентровом исследовании фазы 2, были включены пациенты с вероятной причиной инсульта в виде атеросклероза крупных артерий и исходным баллом по mRS от 0 до 1. В исследовании оценивались осуществимость, безопасность и эффективность пролонгированного (2 недели) позиционирования с опущенным изголовьем (-20° , положение Тренделенбурга) по сравнению с позиционированием головы под углом от 0 до 30° . Первичный исход (балл по mRS 0–2) на 90-й день не улучшился в группе с опущенным изголовьем (ОШ 2,05 [95% ДИ 0,87–4,82]; $p=0,09$). Однако вторичные исходы были лучше в группе с опущенным изголовьем: изменение балла по шкале NIHSS от исходного уровня до 12-го дня (ОШ $-0,15$ [95% ДИ $-0,25$ до $-0,05$]; $p=0,004$); балл по mRS 0–1 на 90-й день (ОШ 2,66 [95% ДИ 1,10–6,44]; $p=0,03$); анализ порядкового сдвига на 90-й день (ОШ 2,7 [95% ДИ 1,17–5,72]; $p=0,01$). Не было выявлено различий в частоте осложнений и смертности между группами.

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Возможно, существует польза от позиционирования головы на нулевом уровне у пациентов с ОИИ и окклюзией крупного сосуда до проведения ЭВТ, однако это требует дальнейшего изучения.
- Возможно, существует польза от временного позиционирования головы на нулевом уровне у пациентов с ОИИ с флюктуирующей неврологической симптоматикой, предположительно вторичной к нарушению церебральной перфузии, однако это требует дальнейшего изучения.

4.3. Контроль артериального давления

Рекомендации по контролю артериального давления		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
Общие рекомендации (в том числе без реперфузионной терапии)		
I	C-LD	1. У пациентов с ОИИ гипотензию и гиповолемию следует корректировать для поддержания уровня системной перфузии, необходимого для обеспечения функции органов. [1–3]
I	C-EO	2. У пациентов с ОИИ раннее лечение артериальной гипертензии показано, когда этого требуют сопутствующие состояния (напр. сопутствующий острый коронарный синдром, острая сердечная недостаточность, расслоение аорты, симптоматическое ВМК после в/в ТЛТ или преэклампсия/эклампсия) для снижения риска осложнений.
2b	C-EO	3 У пациентов с АД $\geq 220/120$ мм рт. ст., которым не проводилась в/в ТЛТ или ЭВТ и которые не имеют сопутствующих состояний, требующих неотложной гипотензивной терапии, польза от начала или возобновления лечения гипертензии в первые 48–72 часа является неопределённой.
3: нет преимуществ	A	4. У пациентов с АД $< 220/120$ мм рт. ст., которым не проводилась в/в ТЛТ или ЭВТ и которые не имеют сопутствующих состояний, требующих неотложной гипотензивной терапии, начало или возобновление лечения гипертензии в первые 48–72 часа после ОИИ не является эффективным для предотвращения смерти или зависимости. [4]
Перед реперфузионным лечением		
I	B-NR	5. Пациентам с ОИИ, имеющим повышенное АД и в остальном соответствующим критериям для проведения в/в ТЛТ, следует снизить систолическое АД до уровня < 185 мм рт. ст. и диастолическое АД до уровня < 110 мм рт. ст. до начала в/в ТЛТ для снижения риска геморрагических осложнений. [5–9]
2a	B-NR	6. У пациентов, которым планируется проведение ЭВТ без предшествующей в/в ТЛТ, целесообразно поддерживать АД на уровне $\leq 185/110$ мм рт. ст. до процедуры, чтобы избежать осложнений и улучшить исходы для пациента. [10]
После в/в ТЛТ		
I	B-R	7. АД следует поддерживать на уровне $< 180/105$ мм рт. ст. в течение как минимум первых 24 часов после проведения в/в ТЛТ. [11–13]
3: нет преимуществ	B-R	8. У пациентов с ОИИ лёгкой и средней степени тяжести, которым проведена в/в ТЛТ, интенсивное снижение систолического АД (целевой уровень < 140 мм рт. ст. по сравнению с < 180 мм рт. ст.) не рекомендуется, так как оно не связано с улучшением функционального исхода. [11]
После ЭВТ		
2a	B-NR	9. У пациентов, перенесших ЭВТ, целесообразно поддерживать АД $\leq 180/105$ мм рт. ст. во время процедуры и в течение 24 часов после неё. [14–17]
3: вред	A	10. У пациентов с ОИИ, обусловленным окклюзией крупного сосуда в бассейне передней циркуляции, у которых успешно проведена ЭВТ (mTICI 2b, 2c или 3) и при отсутствии других показаний для целевого контроля АД, интенсивное

Краткий обзор

Существует общее, механистическое понимание, что у взрослых пациентов с ОИИ крайне высокое АД на фоне проведения реперфузионной терапии может быть вредным, в частности, с точки зрения риска геморрагических осложнений. Большинство данных, подтверждающих необходимость снижения АД перед реперфузией, получены из обсервационных исследований или основаны на протоколах РКИ в/в ТЛТ или ЭВТ. Рандомизированные исследования, оценивающие целевые уровни АД до проведения в/в ТЛТ или ЭВТ, на данный момент отсутствуют. Оптимальные целевые уровни АД после в/в ТЛТ и ЭВТ продолжают активно изучаться ввиду известных и предполагаемых ассоциаций как с симптоматическим ВМК вследствие гиперперфузии, так и с прогрессированием церебральной ишемии из-за гипоперфузии, а также с исходами, включая смерть и зависимость. Рекомендации по целевым уровням АД после в/в ТЛТ и ЭВТ в основном остаются неизменными по сравнению с предыдущими руководствами, при этом появляются новые доказательства, что более интенсивное снижение АД либо не приносит пользы для функционального исхода (в случае в/в ТЛТ), либо является вредным (в случае ЭВТ).

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Данные обсервационных исследований противоречивы: в некоторых из них обнаружена связь между худшими исходами и более низким АД. [1–3,22] Ни в одном исследовании не рассматривалось лечение низкого АД у пациентов с инсультом. В систематическом анализе 12 исследований, сравнивавших применение внутривенных коллоидов и кристаллоидов, шансы смерти или зависимости были схожими. Клинически значимые преимущества или риски не могут быть исключены. [23] Отсутствуют данные, которые могли бы определить рекомендуемый объем и продолжительность парентеральной инфузионной терапии. Также нет исследований, сравнивающих различные изотонические растворы.
2. Пациенты с ОИИ могут иметь тяжелые острые сопутствующие состояния, такие как острая сердечная недостаточность и расслоение аорты, которые требуют экстренного снижения АД для предотвращения ухудшения этих состояний или серьезных нежелательных явлений. Однако чрезмерное снижение АД может привести к усугублению церебральной ишемии [24] в условиях нарушенной церебральной ауторегуляции. Рекомендуется индивидуальный подход, направленный на баланс между перфузией головного мозга и других системных органов, с первоначальным снижением АД на 15%.

3. Тяжелая артериальная гипертензия (чаще всего $>220/120$ мм рт. ст.) являлась противопоказанием для предыдущих исследований по снижению АД. [4,25–29] Несмотря на отсутствие контролируемых исследований, тестирующих различные подходы к контролю АД у пациентов с ОИИ и тяжелой гипертензией при отсутствии медицинских показаний, таких как расслоение аорты, снижение АД по-прежнему, как правило, рекомендуется. Рекомендуется индивидуальный подход, направленный на баланс между перфузией головного мозга и других системных органов, с первоначальным снижением АД на 15%.
4. Мета-анализ многочисленных клинических исследований показал, что снижение АД [4] в первые 48–72 часа после ОИИ не улучшает функциональные исходы или смертность. Следовательно, у пациентов с АД $<220/120$ мм рт. ст., которые не получали реперфузионной терапии и не имеют сопутствующих состояний, требующих неотложной гипотензивной терапии, активное снижение АД в первые 48–72 часа после ОИИ не является эффективным для предотвращения смерти или зависимости. Кроме того, известно, что спонтанное снижение АД происходит примерно у 75% таких пациентов в течение первых нескольких дней после ОИИ. [30]
5. В РКИ по в/в ТЛТ альтеплазой требовалось, чтобы систолическое АД было <185 мм рт. ст., а диастолическое АД <110 мм рт. ст. перед началом лечения. [5,6] Обсервационные исследования и мета-анализы указывают на то, что риск кровоизлияния после введения алтеплазы выше у пациентов с более высоким АД и у пациентов с большей вариабельностью АД. [7,31] Исследование АсТ, сравнивавшее тенектеплазу с алтеплазой, исключало пациентов с гипертензией, рефрактерной к агрессивной гипотензивной терапии, при которой целевой уровень АД $<180/105$ мм рт. ст. не может быть достигнут или поддерживаться. [32] РКИ TRUTH оценивало снижение АД с последующей в/в ТЛТ по сравнению с отсутствием снижения АД у пациентов, в остальном подходящих для в/в ТЛТ. [8] Исследование не обнаружило достаточных доказательств различия в баллах по шкале mRS через 90 дней при использовании любой из стратегий. Таким образом, при отсутствии явного преимущества одной стратегии перед другой, разумно придерживаться рекомендаций по уровню АД, изложенных в протоколах клинических исследований по в/в ТЛТ.
6. Из РКИ, продемонстрировавших клиническую пользу ЭВТ, в пяти (REVASCAT, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, THRACE, MR CLEAN, DAWN, ANGEL-ASPECT и TESLA) имелись критерии исключения при АД $>185/110$ мм рт. ст. Наблюдательные исследования показали связь между более высоким АД перед ЭВТ и худшими исходами; однако данные РКИ об оптимальных подходах к контролю АД перед ЭВТ отсутствуют. Поскольку в нескольких крупных РКИ по ЭВТ перед процедурой поддерживалось АД $<185/110$ мм рт.

- ст., разумно использовать этот уровень в качестве ориентира до появления дополнительных данных.
7. В РКИ среди пациентов, подходящих для в/в ТЛТ, с исходным систолическим АД ≥ 150 мм рт. ст., целевой уровень АД 130–140 мм рт. ст. по сравнению с АД < 180 мм рт. ст. не привел к разнице в баллах по шкале mRS через 90 дней, несмотря на меньшее количество пациентов с внутричерепным кровоизлиянием в группе с более интенсивным контролем АД. [11] Таким образом, рекомендуется поддерживать систолическое АД в диапазоне от 140 до 180 мм рт. ст. после проведения в/в ТЛТ.
 8. Последующий анализ высококачественного РКИ показал, что у пациентов с ОИИ легкой и средней степени тяжести после внутривенного введения алтеплазы интенсивное снижение систолического АД до целевого уровня < 140 мм рт. ст. приводит к более низкому риску внутричерепного кровоизлияния, но не дает преимуществ в функциональном исходе по сравнению с целевым уровнем < 180 мм рт. ст. [11]
 9. Хотя мета-анализы, включающие ретроспективные и наблюдательные когортные исследования, предполагают, что более высокое систолическое АД после успешной ЭВТ ассоциировано с более высокими шансами вторичного ВМК и более низкими шансами функционального улучшения, [14] или с отсутствием разницы в функциональном исходе при интенсивном снижении систолического АД (< 140 мм рт. ст.), [15] данные более высокого уровня доказательств противоречат этим выводам. Два высококачественных РКИ демонстрируют, что интенсивное снижение систолического АД до целевого уровня < 130 мм рт. ст. не способствует снижению частоты симптоматического ВМК, [16] а целевой уровень < 160 мм рт. ст., вероятно, не улучшает функциональный исход после ЭВТ. [17]
 10. Два высококачественных РКИ, мета-анализ РКИ и предварительно запланированный анализ подгрупп в РКИ продемонстрировали, что интенсивное снижение систолического АД до целевого уровня < 140 мм рт. ст. в первые 24 часа после ЭВТ [19–21] и при отсутствии других показаний для целевого контроля АД (напр. тандемная окклюзия с хроническим стенозом высокой градации) приводит к снижению функциональной независимости и повышению смертности, а целевой уровень < 120 мм рт. ст. в течение первых 72 часов [18] приводит к более частым случаям раннего неврологического ухудшения и тяжелой инвалидизации через 3 месяца.

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Точные целевые значения АД для улучшения функциональных исходов у пациентов с ишемическим инсультом остаются неясными. Необходимы РКИ,



оценивающие не только снижение, но и повышение АД, особенно у пациентов с окклюзией крупных сосудов.

- В последующем анализе данных РКИ, было показано, что меньшая вариабельность систолического АД в первые 24 часа после введения алтеплазы ассоциирована с благоприятным баллом по шкале mRS; однако эффективность контроля вариабельности АД не является окончательно установленной. [33]
- Также следует рассмотреть исследования, оценивающие индивидуализированные целевые значения АД на основе показателей церебральной перфузии или других биомаркеров, чтобы определить, является ли снижение или повышение АД целесообразным в конкретных подгруппах пациентов (например, при неудовлетворительной реперфузии после ЭВТ, требующей более высоких целевых значений).
- Существует недостаток данных по контролю АД у педиатрических пациентов с ОИИ; оптимальные целевые значения АД у детей не изучались.

4.4. Контроль температуры

Рекомендации по контролю температуры		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
I	B-R	1. У пациентов с ОИИ, имеющих гипертермию, для улучшения функциональных исходов и снижения смертности рекомендуется достижение нормотермии, включая использование протоколов для управления лихорадкой. [1–3]
I	C-EO	2. У пациентов с ОИИ и гипертермией следует выявлять и лечить её причины, такие как инфекция, чтобы избежать осложнений.
3: нет преимуществ	B-R	3. У пациентов с ОИИ и нормотермией лечение с помощью индуцированной гипотермии или профилактики лихорадки не рекомендуется с целью улучшения исходов. [4–7]

Краткий обзор

У пациентов с ОИИ и гипертермией достижение нормотермии, включая использование протоколов для контроля и лечения температуры $>37,5^{\circ}\text{C}$, улучшает клинические исходы и снижает смертность. [1–3] Для пациентов с лихорадкой быстрое выявление и лечение её причины может улучшить исходы. РКИ продемонстрировали, что индуцированная гипотермия не улучшает исходы и может увеличивать частоту нежелательных явлений.

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. В ряде РКИ и крупных наблюдательных исследованиях, в совокупности включивших несколько тысяч пациентов, высокая температура тела на раннем госпитальном этапе лечения инсульта была связана с худшими функциональными исходами и повышенной смертностью по сравнению с нормотермией. [1–3] Протоколы для контроля и лечения лихорадки подтверждены данными

- РКИ, демонстрирующими улучшение краткосрочных и долгосрочных исходов, включая смертность. [5]
2. Хотя центральная гипертермия может возникать, она является относительно редкой причиной гипертермии у пациентов с ОИИ по сравнению с сопутствующей инфекцией. [8] У пациентов с ОИИ и сопутствующей инфекцией исходы хуже по сравнению с теми, у кого инфекции нет. [9,10] Источник инфекции должен быть быстро выявлен и пролечен, чтобы избежать дальнейших осложнений и ухудшения исходов.
 3. На сегодняшний день исследования гипотермии у нормотермичных пациентов с ОИИ, включая крупное исследование фазы III по профилактической гипотермии, [3] не показали пользы в отношении функциональных исходов, в том числе среди пациентов с обширными инфарктами, перенесших декомпрессивную гемикраниэктомию. [8] Некоторые исследования указывают на то, что индукция гипотермии увеличивает риск нежелательных явлений. [4,6] Изучались различные методы охлаждения, включая в/артериальное, поверхностные и фармакологические, однако явные доказательства пользы какого-либо из методов отсутствуют. Ограничения этих исследований включают нежелательные явления при пролонгированной гипотермии, небольшой размер выборки в наблюдательных исследованиях и исключение педиатрических пациентов.

Пробелы в знаниях и будущие направления

- Изучались различные методы охлаждения в различных популяциях пациентов с острым инсультом, но явной пользы выявлено не было. Дополнительное выделение ресурсов на изучение контроля температуры при ОИИ в настоящее время не обосновано.
- Преимущества ультрабыстрого и селективного внутриартериального охлаждения головного мозга остаются неизвестными. Потенциальная польза этих методов охлаждения может быть специфичной для определенных подгрупп пациентов с инсультом и требует дальнейшего изучения.

4.5. Контроль уровня глюкозы в крови

Рекомендации по контролю уровня глюкозы		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
I	C-LD	1. У пациентов с ОИИ гипогликемию (<3.3 ммоль/л) следует лечить во избежание осложнений. [1, 2]
2a	C-LD	2. У пациентов с ОИИ целесообразно проводить лечение стойкой гипергликемией для достижения уровня глюкозы в крови в диапазоне от 7,8 до 10,0 ммоль/л при тщательном мониторинге, чтобы предотвратить ухудшение функциональных исходов. [1,2]

3: нет преимуществ

A

3. У госпитализированных пациентов с ОИИ и гипергликемией не рекомендуется проводить лечение с помощью внутривенного введения инсулина для достижения уровня глюкозы в крови в диапазоне от 4,4 до 7,2 ммоль/л с целью улучшения функциональных исходов через 3 месяца. [3–5]

Краткий обзор

Хотя наблюдательные данные свидетельствуют о том, что гипергликемия ассоциирована с повышенным риском симптоматического ВМК и неблагоприятными функциональными исходами, крупное РКИ и мета-анализы демонстрируют, что у пациентов с ОИИ интенсивный контроль уровня глюкозы в диапазоне от 4,4 до 7,2 ммоль/л не улучшает клинические исходы и повышает риск развития тяжелой гипогликемии.

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Гипогликемия не только может имитировать симптомы острого инсульта, но и существует J-образная зависимость между уровнем глюкозы в крови в острой фазе инсульта и смертностью, а также неблагоприятными функциональными исходами. [1,2] Таким образом, значительную гипогликемию (<3.3 ммоль/л) следует корректировать для достижения нормогликемии.
2. Наблюдательные клинические данные продемонстрировали худшие клинические исходы у пациентов со стойкой гипергликемией, включая уровень глюкозы >7.0 ммоль/л, что указывает на целесообразность лечения очень высоких уровней глюкозы >10.0 ммоль/л при условии мониторинга для предотвращения гипогликемии. [1,2]
3. Рандомизированное исследование SHINE оценивало пользу достижения уровня глюкозы в крови в диапазоне 4,4–7,2 ммоль/л по сравнению с диапазоном 4,4–10,0 ммоль/л в течение до 72 часов после ОИИ. [3] Исследование было досрочно прекращено в связи с неэффективностью при запланированном промежуточном анализе после включения 1151 участника, поскольку интенсивный контроль уровня глюкозы не принес пользы для функционального исхода через 3 месяца. Хотя и не клинически значимо, тяжелая гипогликемия (уровень глюкозы <2,2 ммоль/л) отмечалась только в группе интенсивного контроля глюкозы. Таким образом, интенсивная терапия с целевым уровнем глюкозы 4,4–7,2 ммоль/л не рекомендуется, так как несет риск без пользы. У пациентов, получавших в/в ТЛТ или ЭВТ, интенсивный контроль глюкозы может давать различные исходы, но это в настоящее время неизвестно и требует дальнейших исследований. [6]

Будущие исследования и пробелы в знаниях

- Неизвестно, имеют ли пациенты, получающие в/в ТЛТ или ЭВТ, различные исходы или различное соотношение риска и пользы при интенсивном контроле уровня глюкозы. [6,7]
- Неизвестно, улучшают ли агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 исходы инсульта и контроль гипергликемии после инсульта. [8]
- Неизвестны оптимальные сроки начала лечения гипергликемии относительно проведения в/в ТЛТ или ЭВТ.

4.6. Внутривенный тромболизис

4.6.1. Принятие решений по в/в ТЛТ

Рекомендации по принятию решения по в/в ТЛТ		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
Общие принципы		
I	A	1. У взрослых пациентов с ОИИ, сопровождающимся инвалидирующим дефицитом (независимо от балла по шкале NIHSS) и подходящих для проведения в/в ТЛТ, более быстрое начало лечения улучшает функциональные исходы. [1]
I	B-NR	2. У взрослых пациентов с ОИИ, подходящих для проведения в/в ТЛТ в течение 4,5 часов с момента появления симптомов, лечение следует начинать как можно быстрее, обеспечивая безопасность его проведения и избегая потенциальных задержек, связанных с дополнительной мультимодальной нейровизуализацией, такой как КТ /МР-ангиография и КТ/МР-перфузия. [2,3]
I	B-NR	3. У пациентов с ОИИ, получающих в/в ТЛТ, медицинские работники должны быть готовы лечить потенциальные неотложные нежелательные эффекты, включая кровотечения и ангионевротический отек, который может вызвать частичную обструкцию дыхательных путей, чтобы снизить риск неблагоприятных клинических исходов. [4–20]
I	C-EO	4. У пациентов с ОИИ, подходящих для проведения в/в ТЛТ, медицинским работникам следует, когда это возможно, обсудить потенциальные риски и преимущества с дееспособными пациентами и/или доступными представителями пациентов, чтобы обеспечить процесс совместного принятия решения.
I	B-NR	5. У пациентов с подозрением на ишемический инсульт медицинским работникам, проводящим лечение, следует определять уровень глюкозы в крови перед началом в/в ТЛТ для оценки и неотложного лечения тяжелой гипогликемии и гипергликемии, которые могут имитировать клиническую картину острого инсульта. [4–20]
I	C-LD	6. У пациентов с подозрением на ишемический инсульт при наличии тяжелой гипогликемии или гипергликемии, если симптомы инвалидирующего инсульта сохраняются, несмотря на коррекцию до нормогликемии, рекомендуется проведение в/в ТЛТ для улучшения функциональных исходов.
I	A	7. У пациентов с ОИИ, которые в остальном подходят для в/в ТЛТ и имеют ранние ишемические изменения легкой или умеренной степени (за исключением явной гиподенсивности, соответствующей клинической картине) на первичной нейровизуализации, рекомендуется проведение в/в ТЛТ для улучшения функционального исхода. [21,22]
3: нет преимуществ	B-R	8. У подходящих взрослых пациентов с ОИИ с легким, не приводящим к инвалидности неврологическим дефицитом (например, изолированным сенсорным синдромом во многих случаях), обратившихся в течение 4,5 часов с момента появления симптомов или последнего известного благополучия, в/в ТЛТ не рекомендуется, поскольку он не показал превосходства в улучшении функциональных исходов по сравнению с двойной антиагрегантной терапией. [23–29]

Риск геморрагических осложнений		
I	B-NR	9. Пациентам с подозрением на ОИИ, которые принимают моно- или двойную антиагрегантную терапию и в остальном подходят для проведения в/в ТЛТ, рекомендуется в/в ТЛТ для улучшения функциональных исходов, несмотря на повышенный риск симптоматического ВМК. [30]
2a	B-NR	10. У пациентов с ОИИ в пределах 4,5 часов от последнего известного благополучия, подходящих для проведения в/в ТЛТ, целесообразно не откладывать начало в/в ТЛТ в ожидании результатов гематологических или коагулологических тестов, если нет оснований подозревать патологический результат. [31,32]
I	B-NR	11. У пациентов с ОИИ, подходящих для проведения в/в ТЛТ в течение 4,5 часов с момента появления симптомов и с неизвестным количеством церебральных микрокровоизлияний (ЦМК), рекомендуется провести тромболизис без предварительного выполнения МРТ для исключения ЦМК. [33–37]
2a	B-NR	12. У пациентов с ОИИ в пределах 4,5 часов от последнего известного благополучия, проведение ВТЛ целесообразно для достижения лучших функциональных исходов, если на МРТ выявлено небольшое количество (например, 1–10) церебральных микрокровоизлияний. [33–37]
2b	B-NR	13. У пациентов с ОИИ в пределах 4,5 часов от последнего известного благополучия, польза от в/в ТЛТ является неопределенной, если ранее на МРТ у них было выявлено большое количество (например, >10) церебральных микрокровоизлияний, так как это может быть связано с повышенным риском симптоматического внутричерепного кровоизлияния. [33,34,37]
Педиатрические пациенты		
2b	C-LD	14. У педиатрических пациентов в возрасте от 28 дней до 18 лет с подтвержденным ОИИ, поступивших в течение 4,5 часов с момента появления симптомов и имеющих инвалидизирующий дефицит, может быть рассмотрено проведение в/в ТЛТ алтеплазой, поскольку оно безопасно, однако его эффективность остается неопределенной. [38–42]

Краткий обзор

Общие принципы в/в ТЛТ включают: незамедлительную оценку для выявления инвалидизирующего дефицита с последующим быстрым лечением у подходящих пациентов, учитывая устойчивую взаимосвязь, что эффект лечения сильно зависит от времени; совместное принятие решений, когда это возможно, с пациентами или их представителями; определение уровня глюкозы в крови перед началом в/в ТЛТ; и наличие легко доступных стандартизированных клинических протоколов для лечения осложнений, таких как симптоматическое ВМК и орофарингеальный отек. Пациенты остаются подходящими кандидатами для в/в ТЛТ, если инвалидизирующий дефицит сохраняется, несмотря на коррекцию гипо- или гипергликемии, а также при наличии легких или умеренных ранних ишемических изменений и предшествующем приеме моно- или двойной антиагрегантной терапии. Однако тромболизис не рекомендуется пациентам в острейшем периоде с легким, не приводящим к инвалидности дефицитом. Лечение не следует откладывать для оценки наличия церебральных микрокровоизлияний (ЦМК), и проведение терапии целесообразно, если ранее было известно о наличии до 10 ЦМК. В/в ТЛТ у пациентов с высоким бременем ЦМК (>10) и в педиатрической популяции остается неопределенной.

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Своевременная клиническая оценка, проведенная обученными специалистами, крайне важна для определения того, являются ли имеющиеся неврологические дефициты инвалидизирующими по своей природе. Определение дефицитов, являющихся инвалидизирующими для конкретного пациента, осложнено субъективными факторами; дефицит, приводящий к инвалидизации одного человека, может не быть таковым для другого. Использование исключительно оценки по шкале NIHSS для этого недостаточно. Например, слабость нижних конечностей, из-за которой человек не может ходить, может соответствовать 2 баллам по NIHSS, но считается инвалидизирующим дефицитом. Чтобы оценить характер конкретных дефицитов у отдельного пациента, в исследовании PRISMS было создано рабочее определение для дефицитов, «явно приводящих к инвалидности», чтобы направлять отбор пациентов для исследования, как показано в **Таблице 3**. [43] По завершении исследования анализ регистра АНА-GWTG пациентов с баллом по шкале NIHSS от 0 до 5, с учетом отдельных пунктов шкалы, показал, что синдромы у пациентов, которые не вошли в исследование PRISMS, как правило, соответствовали симптомам и степени тяжести тех, кто получал в/в ТЛТ в широкой клинической практике того времени. [44] Учитывая, что пациенты с неинвалидизирующим дефицитом в исследовании PRISMS не продемонстрировали пользы от в/в ТЛТ, это определение может служить полезным ориентиром при оценке индивидуальных пациентов для проведения в/в ТЛТ. После того как дефициты определены как инвалидизирующие, отсрочка в/в ТЛТ потенциально вредна, учитывая мощное влияние времени от появления симптомов до начала лечения на клинические исходы. Хотя более быстрое лечение может привести к более частому лечению состояний, имитирующих инсульт, не следует допускать задержек для проведения дополнительных диагностических тестов, если только возможная причина «имитации» или клинический контекст не вызывают опасений относительно повышенного риска кровотечения от лечения. Риск геморрагической трансформации после в/в ТЛТ при состояниях, имитирующих инсульт (таких как конверсионное расстройство, осложненная мигрень или судороги), очень низок (0,5%). [45]

Таблица 3. Руководство по определению дефицитов, явно приводящих к инвалидности на момент обращения [43]

Среди пациентов с баллом по шкале NIHSS 0–5 при поступлении, если наблюдаемые дефициты сохраняются, смогут ли они по-прежнему выполнять основные виды повседневной деятельности и/или вернуться к работе (если применимо)?

- Основные виды повседневной деятельности включают: купание/одевание, передвижение, пользование туалетом, соблюдение личной гигиены и прием пищи (мнемоническое правило BATHN).
- Для полной оценки степени дефицита следует оценить способность самостоятельно передвигаться и глотать.

<ul style="list-style-type: none"> • Врач должен принять это решение, проконсультировавшись с пациентом и доступными членами семьи. 	
В качестве ориентира, всегда учитывая индивидуальные обстоятельства:	
<p>Следующие дефициты, как правило, считаются явно инвалидизирующими:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Полная гемианопсия (≥ 2 баллов по пункту NIHSS «зрение») • Выраженная афазия (≥ 2 баллов по пункту NIHSS «речь») • Выраженное гемиигнорирование или угасание более чем в одной модальности (≥ 2 баллов по пункту NIHSS «неглект») • Любая мышечная слабость, ограничивающая способность удерживать конечность против силы тяжести (≥ 2 баллов по пунктам NIHSS «двигательная функция») 	<p>Следующие дефициты могут не считаться явно инвалидизирующими у конкретного пациента:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Изолированная легкая афазия (при сохраненной способности к осмысленному общению) • Изолированное опущение уголка рта • Легкая слабость в кисти по кортикальному типу (особенно на не доминантной руке, оценка по NIHSS: 0) • Легкий гемипарез • Чувствительные нарушения по гемитипу • Легкие геми-сенсомоторные нарушения • Легкая гемиатаксия (при сохраненной способности к передвижению)

2. Неконтрастная КТ была единственным методом нейровизуализации, использовавшимся в исследованиях NINDS и ECASS III, и поэтому является достаточным методом нейровизуализации для принятия решений о в/в ТЛТ у большинства пациентов. [2,3] Мульти模альная КТ и МРТ, включая диффузионно-взвешенную и перфузионную визуализацию, не являются необходимыми, когда диагноз ишемического инсульта весьма вероятен, а их выполнение может привести к задержке в/в ТЛТ. В небольшом числе случаев, особенно при значительной диагностической неопределённости, расширенная визуализация может быть полезной. В центрах с отлаженными рабочими процессами для расширенной визуализации возможно безотлагательно выполнить первоначальный комплексный пакет исследований, включающий КТ, КТ-ангиографию и КТ-перфузию, без задержки в/в ТЛТ или же начать проведение в/в ТЛТ в кабинете КТ сразу после получения нормальных результатов КТ и до выполнения расширенной визуализации.
3. Смотри **Таблицу 4** для ознакомления с вариантами ведения симптоматического внутричерепного кровотечения, возникшего в течение 24 часов после проведения в/в ТЛТ и **Таблицу 5** для ознакомления с вариантами ведения орфарингеального ангионевротического отека, ассоциированного с проведением в/в ТЛТ.

Таблица 4. Лечение симптоматического ВМК, возникшего в течение 24 часов после внутривенного введения альтеплазы или тенектплазы у взрослых.

<p>Прекратите инфузию альтеплазы или тенектплазы (если она продолжается)</p>
<p>1. Неотложные мероприятия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Экстренный общий анализ крови, протромбиновое время, МНО, АЧТВ, уровень фибриногена, определение группы крови и перекрестной пробы. • Экстренная неконтрастная КТ головы при наличии клинических подозрений.

2. *Коррекция коагулопатии:*

- Криопреципитат (содержит фактор VIII): 10 ЕД, инфузия в течение 10–30 минут для поддержания уровня фибриногена ≥ 150 мг/дл. Как правило, 10 ЕД криопреципитата повышают уровень фибриногена примерно на 50 мг/дл.
- Транексамовая кислота: 1000 мг внутривенно, инфузия в течение 10 минут **ИЛИ** ЕАКК: 4–5 г в течение 1 часа, затем 1 г внутривенно до остановки кровотечения (пик действия через 3 часа). Потенциальная польза для всех пациентов, но особенно когда переливание компонентов крови противопоказано пациентом/семьей или если криопреципитат недоступен своевременно.

4. *Консультации и поддерживающая терапия:*

- Консультации гематолога и нейрохирурга по мере необходимости.
- Поддерживающая терапия, включая контроль АД, ВЧД, ЦПД, среднего АД, температуры и уровня глюкозы.

Адаптировано с разрешения Sloan et al. [4] Mahaffey et al. [5] Goldstein et al. [6] French et al. [7] Yaghi et al. [8–10] Stone et al. [11] и Frontera et al. [12]

Таблица 5. Лечение орolingвального ангиоотека, связанного с в/в ТЛТ при остром ишемическом инсульте у взрослых [53,54]

Поддержание проходимости дыхательных путей

1. *Оценка необходимости интубации:*

- Эндотрахеальная интубация может не потребоваться, если отек ограничен передней частью языка и губами.
- Отек, затрагивающий гортань, нёбо, дно полости рта или ротоглотку, с быстрым прогрессированием (в течение 30 минут), сопряжен с более высоким риском необходимости интубации.

2. *Подготовка к интубации (если требуется):*

- Оптимальным является интубация в сознании с помощью фиброоптического ларингоскопа.
- Может потребоваться назотрахеальная интубация, но она сопряжена с риском носового кровотечения после в/в ТЛТ.
- Криотиреотомия требуется редко и также проблематична после в/в ТЛТ.

3. *Немедленные лечебные мероприятия:*

- Прекратить инфузию тромболитика (если это алтеплаза) и приостановить прием ИАПФ.
- Ввести внутривенно метилпреднизолон 125 мг.
- Ввести внутривенно дифенгидрамин 50 мг.
- Ввести ранитидин 50 мг в/в или фамотидин 20 мг в/в.

4. *При прогрессировании отека (дополнительные меры):*

- При дальнейшем нарастании ангионевротического отека ввести адреналин 0,1% (концентрация 1 мг/мл) 0,3 мл подкожно или 0,5 мг/дл через небулайзер.

5. *Альтернативная/резервная терапия:*

- Икатибант (селективный антагонист рецепторов брадикинина В2): 3 мл (30 мг) подкожно в область живота; дополнительную инъекцию 30 мг можно ввести с интервалом 6 часов, не превышая общей дозы в 3 инъекции за 24 часа.
- С1-эстеразный ингибитор плазменного происхождения (20 МЕ/кг) успешно применялся при наследственном ангионевротическом отеке и отеке, связанном с приемом ИАПФ.

6. *Общие меры:*

- Оказать поддерживающую терапию.

Адаптировано с разрешения Sloan et al. [4] Mahaffey et al. [5] Goldstein et al. [6] French et al. [7] Yaghi et al. [8–10] Stone et al. [11] и Frontera et al. [12]

4. В связи с доказанной пользой и необходимостью как можно более быстрого начала лечения, в случае, когда пациент не может дать согласие (например, из-за афазии, спутанности сознания), а законный представитель, уполномоченный дать согласие от его имени, недоступен немедленно, оправдано проведение в/в ТЛТ взрослому пациенту с ОИИ и инвалидизирующим дефицитом, который в остальном соответствует критериям для проведения в/в ТЛТ.
5. Тяжелая гипо- и гипергликемия обычно определяются как уровень глюкозы в крови <2.8 ммоль/л и >22.2 ммоль/л соответственно. Рекомендуется коррекция уровня глюкозы до нормы с помощью соответствующих препаратов, а неврологический дефицит следует оценить после нормализации уровня глюкозы для определения соответствия критериям проведения в/в ТЛТ.
6. Пациентам с сохраняющимся инвалидизирующим неврологическим дефицитом после коррекции уровня глюкозы рекомендуется проведение в/в ТЛТ для улучшения функциональных исходов. Очень низкий риск лечения состояния, имитирующего инсульт, вероятно, перевешивается значительной потенциальной пользой от в/в ТЛТ. Более того, дополнительные признаки сопутствующего инсульта, такие как гипертензивная артерия (признак окклюзии) или ранние ишемические изменения на КТ, должны усилить решение о проведении в/в ТЛТ, несмотря на первоначальные отклонения уровня глюкозы.
7. Ранние ишемические изменения легкой и умеренной степени на КТ не изменяли лечебного эффекта в/в ТЛТ в исследовании NINDS и поэтому не должны рассматриваться как противопоказание. [21,22] Обширная гиподенсивность, например, по шкале ASPECTS 0–2, была редкой ($n=16$) в исследовании NINDS. Обширные ранние ишемические изменения или явная гиподенсивность (то есть выраженное снижение плотности, как при подостром инсульте) должны побудить к повторной проверке времени появления симптомов, чтобы убедиться в соответствии критериям терапевтического окна в 4,5 часа.
8. Многоцентровое РКИ сравнивало внутривенное введение алтеплазы с аспирином у пациентов с малым ишемическим инсультом и не инвалидизирующим дефицитом. Исследование не выявило значимой разницы в скорректированной доле пациентов с благоприятным функциональным исходом через 90 дней (78% против 81%). [25] Другое наблюдательное ретроспективное исследование 319 пациентов с инсультом с не инвалидизирующим дефицитом в пределах 4,5 часов показало, что хотя алтеплаза была безопасна, ее применение не было ассоциировано с лучшим функциональным исходом. [46] Последующие исследования также не продемонстрировали пользы в/в ТЛТ в популяции пациентов с малым инсультом, но либо не определяли "малый" инсульт с учетом индивидуальных особенностей (ARAMIS), либо исключали его определение, выходящее за рамки локального клинического суждения (ТЕМРО-2). [23–27] Более ранние исследования подтвердили эффективность

и безопасность двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) у пациентов с малым инсультом или ТИА высокого риска в пределах 24 часов по сравнению с одним аспирином. [28,29] В 2023 году многоцентровое РКИ было направлено на определение, демонстрирует ли раннее назначение ДААТ схожую эффективность с внутривенной алтеплазой в отношении функциональных исходов через 90 дней у пациентов с малыми, не инвалидизирующими инсультами в пределах 4,5 часов. ДААТ оказалась не уступающей внутривенной алтеплазе, при этом в группе алтеплазы наблюдалось больше случаев раннего неврологического ухудшения и кровотечений. В 2024 году два мета-анализа не обнаружили значимой разницы в функциональных исходах между ДААТ и алтеплазой у пациентов с малыми ишемическими инсультами, при этом в группе ДААТ отмечена более низкая частота симптоматического внутричерепного кровоизлияния.

9. У пациентов с ОИИ, принимающих монотерапию или двойную антиагрегантную терапию (ДААТ), проведение в/в ТЛТ связано с небольшим абсолютным повышением риска симптоматического ВМК (на 0,9% и 1,2% соответственно), который, вероятно, перевешивается ожидаемой абсолютной пользой от в/в ТЛТ (8%). [30]
10. Раннее начало в/в ТЛТ имеет решающее значение для максимизации неврологического восстановления при ОИИ. Данные многочисленных клинических исследований и крупных регистров показали, что каждая минута задержки в/в ТЛТ приводит к постепенной потере спасаемой ткани головного мозга и может ухудшить долгосрочную инвалидизацию. [31] У пациентов без известной коагулопатии или других подозрений на значимые гематологические нарушения ожидание лабораторного подтверждения (напр. количества тромбоцитов, параметров свертывания) не продемонстрировало улучшения безопасности или исходов, но вместо этого может привести к утрате преимуществ своевременной реперфузии. Следовательно, когда вероятность патологических результатов анализов низка на основании клинического анамнеза или предыдущих лабораторных проверок, безотлагательное начало в/в ТЛТ согласуется с целевыми протоколами лечения инсульта, направленными на ограничение задержек. Этот подход подтверждается множественными обсервационными исследованиями, указывающими на безопасность своевременного в/в ТЛТ, а также предыдущими клиническими рекомендациями и инициативами по улучшению качества, подчеркивающими важность эффективных показателей «время от двери до иглы» в инсультных центрах. [32]
11. Примерно у 5–20% пациентов с ОИИ, получающих в/в ТЛТ, выявляются церебральные микрокровоизлияния (ЦМК). [33–35] Недавний мета-анализ, включивший 6765 пациентов, получавших в/в ТЛТ, показал, что наличие



ЦМК ассоциировано с повышенным риском симптоматического внутримозгового кровоизлияния и худшими исходами. [36] Другой отчет указал, что риск ВЧК и неблагоприятных исходов наиболее высок у пациентов с более чем 10 ЦМК, однако априорная вероятность наличия >10 ЦМК низка (0,6%–2,7%). [47,48] Таким образом, МРТ для скрининга ЦМК следует проводить только в том случае, если в/в ТЛТ будет отложена максимум на 10 минут, [33] что неосуществимо в рутинной клинической практике. Вместо этого рекомендуется проводить в/в ТЛТ пациентам с неизвестным бременем ЦМК, не дожидаясь результатов МРТ.

12. Прогресс в области нейровизуализации, в частности, МРТ с T2*-взвешенными последовательностями и SWI-визуализация, облегчили обнаружение ЦМК. Данные наблюдательных и подгрупповых анализов показывают, что наличие ограниченного числа микрокровоизлияний (1–10) не существенно увеличивает риск симптоматического кровоизлияния сверх базовых ожиданий. В дополнительном анализе исследования WAKE-UP, где все включенные пациенты прошли МРТ до в/в ТЛТ, у 21,4% пациентов на исходных изображениях был обнаружен как минимум 1 ЦМК, и только у 3,5% было ≥ 5 ЦМК. Наличие ЦМК было связано с незначимым повышением риска симптоматического ВЧК (11,2% против 4,2%; ОШ 2,32 [95% ДИ 0,99–5,43]; $p=0,052$), но не влияло на функциональный исход через 90 дней. Не было доказательств снижения лечебного эффекта внутривенной алтеплазы у пациентов с ≥ 1 ЦМК. [30] Хотя наличие микрокровоизлияний указывает на определенную степень патологии мелких сосудов, несколько исследований отмечают, что люди с таким их количеством часто все же получают значимое функциональное улучшение от своевременной в/в ТЛТ. Потенциальные опасения по поводу ВЧК необходимо сопоставлять с доказанной эффективностью растворения тромба в снижении инвалидности, связанной с инсультом. Появляющиеся данные также свидетельствуют о том, что расположение этих микрокровоизлияний (например, глубокие против лобарных) может влиять на риск, но общий консенсус остается таковым: относительно низкое бремя микрокровоизлияний не исключает положительной чистой клинической пользы от в/в ТЛТ. Эта точка зрения согласуется с более широкими данными, подтверждающими важность ранней реперфузии при остром инсульте, и подчеркивает ценность индивидуального анализа снимков для принятия решений о лечении.
13. ЦМК часто встречаются у пациентов, получающих внутривенную алтеплазу, с распространенностью от 15% до 27%. [34] Пациенты с множественными микрокровоизлияниями на МРТ, выполненной до лечения, представляют собой сложную клиническую ситуацию в остром периоде инсульта. Многочисленные микрокровоизлияния часто указывают на выраженное поражение мел-

ких сосудов или церебральную амилоидную ангиопатию – состояния, которые могут повышать уязвимость к геморрагическим осложнениям. Хотя надежные рандомизированные исследования в этой подгруппе ограничены, данные регистров и ретроспективные анализы зафиксировали более высокую частоту симптоматического ВЧК при большом бремени микрокровоизлияний, [33,37] что вызывает опасения относительно общего профиля безопасности в/в ТЛТ. С другой стороны, врачи должны сопоставлять эти риски с потенциалом значительного неврологического восстановления, особенно при наличии поддающейся лечению окклюзии крупного сосуда. Поскольку в наблюдательных исследованиях порог в 10 микрокровоизлияний часто используется для классификации высокого бремени, обычно рекомендуется тщательное индивидуальное суждение. Наличие современных МРТ-последовательностей (например, градиентное эхо и SWI) и моделей прогнозирования риска может дополнительно информировать процесс совместного принятия решений, который может включать обсуждение потенциально неопределенной пользы относительно риска кровоизлияния. Ожидается, что будущие многоцентровые исследования уточнят эти оценки риска для более обоснованного выбора лечения. [33]

14. Рандомизированное педиатрическое исследование TIPS, целью которого было изучение функциональных исходов после в/в ТЛТ, было прекращено из-за трудностей с набором пациентов. Ретроспективный анализ включенных 26 пациентов, по крайней мере, подтверждает безопасность внутривенной алтеплазы при введении в дозе 0,9 мл/кг в период от 0 до 4,5 часов с момента появления симптомов у педиатрических пациентов в возрасте от 28 дней до 18 лет с баллом по педиатрической шкале NIHSS (PedNIHSS) ≥ 4 . [38,39,49,50]

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Требуются дополнительные исследования о том, как снизить субъективность при оценке отдельных пациентов с оценкой по NIHSS от 0 до 5 баллов в отношении инвалидирующего и не инвалидирующего дефицита.
- Существует значительный пробел в знаниях из-за отсутствия стандартизованного определения малого, не инвалидирующего инсультного дефицита, что препятствует единообразию в диагностике, лечении и исследовательских результатах в различных исследованиях. Будущие исследования должны быть сосредоточены на разработке и валидации общепринятого определения, чтобы способствовать лучшему пониманию этих инсультов, их естественного течения и оптимальных стратегий ведения. [37]
- Новые данные подчеркивают необходимость взвешенного подхода к в/в ТЛТ у пациентов с церебральными микрокровоизлияниями (ЦМК). Тенектеплаза

показывает многообещающие результаты в недавних исследованиях, но требует больше доказательств, особенно у популяций с высоким бременем ЦМК. Количество и расположение ЦМК (особенно строго лобарные) имеют критическое значение при оценке геморрагического риска и в будущем могут быть учтены в индивидуализированных лечебных протоколах. Мета-анализы, изучающие связь между исходным наличием ЦМК и риском симптоматического внутричерепного кровоизлияния после в/в ТЛТ, как правило, указывают, что наличие ЦМК увеличивает риск ВЧК и шансы неблагоприятных исходов, однако неясно, полностью ли эти негативные эффекты нивелируют пользу от ВТЛ. Также неизвестно, могут ли локализация и количество ЦМК по-разному влиять на исходы. Наконец, большинство этих исследований включают применение внутривенной алтеплазы, и крупных исследований по внутривенной тенектеплазе и ее эффектам не проводилось. Эти вопросы заслуживают дальнейшего изучения. [33]

- Оптимальная интенсивность мониторинга пациентов после тромболитического лечения остается неопределенной. Текущие стандартные протоколы предполагают частые оценки для своевременного выявления осложнений, таких как симптоматическое ВЧК. Однако эти режимы интенсивного наблюдения требуют значительных ресурсов и могут быть не нужны всем пациентам, особенно с легким неврологическим дефицитом. Предварительные данные исследования OPTIMIST [51] предполагают, что мониторинг низкой интенсивности может быть безопасен у отобранных пациентов, но небольшой размер выборки и односторонний дизайн ограничивают возможность обобщения этих результатов. Продолжающееся исследование OPTIMIST MAIN (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03734640>) направлено на получение более надежных доказательств путем оценки безопасности и эффективности протокола сниженного мониторинга в более крупной международной когорте. Пока эти результаты не будут доступны, сравнительная эффективность режимов мониторинга низкой и высокой интенсивности остается важным пробелом в знаниях в области лечения после в/в ТЛТ.
- Существуют предварительные данные о том, что внутривенная тенектеплаза может быть безопасна при артериальном ишемическом инсульте у детей. Однако эти доказательства ограничены 11 детьми, получившими тенектеплазу, у которых не было внутричерепного кровоизлияния. [52] Требуются более крупные проспективные исследования для дальнейшего определения безопасности, оптимальной дозировки и эффективности тенектеплазы при инсульте у детей, а также для определения того, могут ли дети с артериальной окклюзией, но низким баллом по NIHSS, получить пользу от тромболитиков.

4.6.2. Выбор тромболитического препарата

Рекомендации по выбору тромболитика		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
I	A	1. Взрослым пациентам с ОИИ, поступившим в течение 4,5 часов с момента появления симптомов или последнего известного благополучия и подходящим для в/в ТЛТ, для улучшения функциональных исходов рекомендуется введение тенектеплазы в дозе 0,25 мг/кг массы тела (максимум 25 мг) или алтеплазы в дозе 0,9 мг/кг массы тела. [1–5]
3: нет преимуществ	A	2. Взрослым пациентам с ОИИ, поступившим в течение 4,5 часов с момента появления симптомов или последнего известного благополучия и подходящим для в/в ТЛТ, не рекомендуется введение тенектеплазы в дозе 0,4 мг/кг массы тела. [6–9]

Краткий обзор

С момента публикации рекомендаций по ОИИ в 2019 году было проведено несколько крупных исследований фазы 3, в которых тестировалась тенектеплаза в дозе 0,25 мг/кг (максимум 25 мг), вводимая болюсно, в сравнении с алтеплазой в дозе 0,9 мг/кг (максимум 90 мг), 10% которой вводится болюсно, а оставшаяся часть — инфузией в течение 60 минут, у пациентов с ОИИ, поступивших в течение 4,5 часов от появления симптомов инсульта или последнего известного благополучия. [1–5] Эти РКИ включили более 6000 пациентов по всему миру с широкими критериями включения, что подтверждает возможность обобщения результатов. Каждое из этих исследований в отдельности показало не уступающую эффективность тенектеплазы по сравнению с алтеплазой по заранее заданным первичным исходам (балл по шкале mRS) 0–1 или вся шкала через 90 дней) при аналогичных показателях безопасности. Значимых различий во вторичных анализах или анализах по протоколу не отмечено. Учитывая очевидную простоту введения тенектеплазы (один болюс за 5–10 секунд) по сравнению с алтеплазой (болюс с последующей часовой инфузией), эти исследования позволяют предположить, что тенектеплаза в дозе 0,25 мг/кг (макс. 25 мг) может заменить алтеплазу в качестве выбора у пациентов с ОИИ, поступивших в течение 4,5 часов от появления симптомов инсульта. Примечательно, что все предыдущие исследования фазы II и фазы III указывают, что тенектеплаза (0,25 мг/кг) либо аналогична, либо превосходит алтеплазу у этих пациентов при сопоставимой безопасности. Исследования фазы 2 и фазы 3 с использованием тенектеплазы в дозе 0,40 мг/кг массы тела (в сравнении с тенектеплазой 0,25 мг/кг или алтеплазой 0,9 мг/кг) не показали какого-либо дополнительного преимущества и продемонстрировали потенциальный вред от более высокой дозы тенектеплазы. [6–9]

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Рандомизированные исследования, оценивающие в/в ТЛТ, проведенный в течение 4,5 часов с момента последнего известного благополучия у пациентов с инвалидирующим ОИИ, последовательно демонстрируют благоприятные

показатели эффективности и безопасности. Тенектеплаза в дозе 0,25 мг/кг была тщательно оценена в недавних крупных исследованиях, показавших её не уступающую эффективность по сравнению с алтеплазой в дозе 0,9 мг/кг в отношении функциональных исходов. Появляющиеся данные еще больше укрепляют уверенность в применении тенектеплазы у разнообразных групп пациентов, подтверждая, как её безопасность, так и эффективность. Клиническое суждение остается крайне важным при отборе пациентов для в/в ТЛТ, с учетом таких факторов, как сопутствующие заболевания, время от начала симптомов и доступность нейровизуализации для исключения кровоизлияния. [1–5] Тенектеплаза может иметь практические преимущества перед алтеплазой, включая однократное болюсное введение и меньшую сложность дозирования. Это согласуется с принципом быстрой и эффективной реперфузии как краеугольного камня лечения острого инсульта. Несколько исследований сравнивали однократное болюсное введение тенектеплазы со стандартной инфузией алтеплазы при ОИИ, позволяя предположить, что режим на основе болюса может упростить процедуру введения, тем самым потенциально снижая риск ошибок в дозировании и задержек в лечении. Однократный болюс тенектеплазы может оптимизировать рабочие процессы в условиях, где своевременная терапия имеет решающее значение, потенциально сокращая время "от двери до иглы" и "от двери до выполнения вмешательства". [10] Данные реальной клинической практики и объединенные мета-анализы на уровне пациентов могут помочь прояснить, существуют ли какие-либо клинические различия, помимо простоты применения. На данный момент учреждениям, рассматривающим возможность применения тенектеплазы, следует обеспечить готовность к ведению потенциальных нежелательных явлений и подтвердить наличие необходимых ресурсов для её внедрения (**Таблица 6**). [1–5]

Таблица 6. Лечение острого ишемического инсульта у взрослых*: в/в ТЛТ

Алтеплаза: Вводить внутривенно в дозе 0,9 мг/кг (максимальная доза 90 мг) в течение 60 минут, при этом 10% дозы вводят болюсно в течение 1 минуты.		
Тенектеплаза: Вводить внутривенно 0,25 мг/кг (максимум 25 мг) в зависимости от массы тела пациента†:		
Вес пациента (кг)	Тенектеплаза (мг)	Объем вводимой тенектеплазы (мл)
<60	15	3
60-70	17.5	3.5
70-80	20	4
80-90	22.5	4.5
≥90	25	5
Поместить пациента в отделение интенсивной терапии или инсультное отделение для наблюдения		
При появлении у пациента сильной головной боли, острой гипертензии, тошноты или рвоты, а также при ухудшении неврологического состояния, следует прекратить инфузию (если вводится внутривенно алтеплаза) и в экстренном порядке провести компьютерную томографию головы		

Измеряйте артериальное давление и проводите неврологическое обследование каждые 15 минут во время и после внутривенного введения альтеплазы в течение 2 часов, затем каждые 30 минут в течение 6 часов, а затем каждые 30 минут до 24 часов после внутривенного введения альтеплазы
Увеличьте частоту измерения АД, если систолическое АД превышает 180 мм рт. ст. или диастолическое АД превышает 105 мм рт. ст.; назначьте гипотензивные препараты для поддержания АД на уровне этих значений или ниже
Отложите установку назогастральных зондов, постоянных мочевых катетеров или катетеров для измерения внутриартериального давления, если лечение пациента может быть безопасно проведено без них
Перед началом приема антикоагулянтов или антиагрегантов необходимо провести контрольную КТ или МРТ через 24 часа после в/в ТЛТ
*Дозировка для детей не определена. † При массе тела менее 50 кг и известен точно, можно использовать дозировку по диапазону в 1 кг. Не следует откладывать тромболизис для точного определения массы тела — своевременное лечение имеет решающее значение. При использовании ориентировочного веса дозирование по диапазону в 1 кг не обязательно является более безопасным, чем дозирование по диапазону в 10 кг.

- Исследования фазы 2 и 3, оценивавшие дозирование тенектеплазы при ОИИ, показали, что доза 0,4 мг/кг может повышать риск симптоматического внутричерепного кровоизлияния, не улучшая функциональные исходы. Например, исследование NOR-TEST 2, сравнивавшее тенектеплазу 0,4 мг/кг с алтеплазой 0,9 мг/кг, было досрочно прекращено из-за худших показателей безопасности и функциональных исходов в группе тенектеплазы. [6] Аналогично, более раннее пилотное исследование с увеличением дозы сообщило о повышении частоты симптоматического ВЧК у пациентов, получавших 0,4 мг/кг тенектеплазы. [11] Другое исследование, сравнивавшее тенектеплазу 0,4 мг/кг с 0,25 мг/кг, не выявило дополнительных преимуществ при более высокой дозе, хотя частота симптоматического ВЧК в группе с более высокой дозой значимо не увеличилась (нескорректированная разность рисков 3,3% [95% ДИ, -0,5% до 7,2%]). [9] Текущие данные из нескольких крупных исследований поддерживают использование дозы тенектеплазы 0,25 мг/кг, которая продемонстрировала более благоприятный профиль безопасности и эффективности. Следовательно, введение тенектеплазы в дозе 0,4 мг/кг не рекомендуется пациентам с ОИИ, поступившим в течение 4,5 часов от появления симптомов. [6–9]

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Сравнение тенектеплазы и алтеплазы в зависимости от множества факторов пациента и клинических сценариев: Для всесторонней оценки эффективности и безопасности тенектеплазы и алтеплазы в различных популяциях и клинических ситуациях необходимо проведение объединенных анализов на уровне данных отдельных пациентов. Такие анализы позволяют лучше понять, как различные подгруппы (определяемые такими факторами, как возраст, сопутствующие заболевания, тяжесть инсульта и время до лечения) реагируют на

каждый тромболитик. Объединяя индивидуальные данные пациентов из нескольких исследований, ученые могут выявить закономерности и взаимосвязи, которые могут быть неочевидны при анализе агрегированных данных. Этот подход способствует разработке индивидуализированных протоколов лечения и улучшает клиническое принятие решений для оптимизации исходов у различных групп риска. Поэтому будущие исследования должны уделять приоритетное внимание сбору и обмену индивидуальными данными пациентов для поддержки этих комплексных анализов.

- **Оптимальная методология дозирования тенектеплазы:** В недавних исследованиях, тестирувавших тенектеплазу в дозе 0,25 мг/кг у пациентов с ОИИ, использовались различные стратегии дозирования на основе веса: расчет на точный килограмм веса, с шагом в 2 кг или с шагом в дециль (10 кг). Дозирование с шагом в 10 кг также применяется при использовании тенектеплазы при острых коронарных синдромах. Требуется больше исследований для сравнения этих методов и лучшего понимания того, какие из этих стратегий могут упростить расчет дозы и снизить ошибки при введении, тем самым улучшив исходы для пациентов.
- **Дозирование тенектеплазы у пациентов с повышенным риском кровотечения:** Ведение пациентов с высоким риском кровотечения от ВТЛ представляет собой значительную клиническую проблему. Неясно, может ли введение более низких доз тенектеплазы в этой подгруппе снизить риски кровотечения, сохраняя при этом терапевтическую эффективность. Индивидуализированные схемы дозирования для таких пациентов высокого риска еще не установлены, что подчеркивает необходимость клинических исследований, посвященных корректровке дозы на основе индивидуального профиля риска кровотечения.
- **Использование тенектеплазы по сравнению с алтеплазой в качестве "моста" перед ЭВТ:** Хотя тенектеплаза продемонстрировала эффективность в растворении тромба перед ЭВТ в исследовании EXTEND-IA, [12] предварительно запланированный анализ исследования АСТ [13] не выявил разницы в частоте реканализации перед ЭВТ и в функциональных исходах. Более того, возникали опасения, что тенектеплаза может фрагментировать тромбы раньше и эффективнее, чем алтеплаза, что приводит к миграции сгустка и дистальной эмболии, потенциально осложняя процедуру ЭВТ и ухудшая исходы. Необходимы дальнейшие исследования для оценки влияния тенектеплазы на динамику тромба и исходы ЭВТ, что может потребовать пересмотра стратегий "мостиковой" терапии с этим тромболитиком.
- Хотя одно исследование показало, что тенектеплаза кажется безопасной у педиатрических пациентов, необходимы дальнейшие исследования ее примене-

ния у детей, включая фармакокинетические и фармакодинамические исследования для определения соответствующей дозировки на основе веса для детей младшего возраста. [14]

4.6.3. Расширенные временные окна для в/в ТЛТ

Рекомендации по расширенным временным окнам для в/в ТЛТ		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
2a	B-R	1. У пациентов с ОИИ, которые (а) имеют неизвестное время начала симптомов и находятся в пределах 4,5 часов от момента обнаружения симптомов и (б) имеют поражение на МРТ в режиме DWI, меньшее одной трети территории СМА, и отсутствие выраженного изменения сигнала на FLAIR, проведение в/в ТЛТ в течение 4,5 часов от момента выявления симптомов инсульта может быть полезным для улучшения функциональных исходов. [1]
2a	B-R	2. У пациентов с ОИИ, у которых при автоматизированной перфузионной визуализации выявлена жизнеспособная ишемическая пенумбра, и которые (а) проснулись с симптомами инсульта в течение 9 часов от середины сна или (б) находятся в интервале от 4,5 до 9 часов с момента последнего известного благополучия, проведение в/в ТЛТ может быть целесообразным для улучшения функциональных исходов. [2,3]
2b	B-R	3. У пациентов с ОИИ вследствие окклюзии крупного сосуда с жизнеспособной ишемической пенумброй, поступивших в период от 4,5 до 24 часов от появления симптомов или последнего известного благополучия, и которые не могут получить ЭВТ, в/в ТЛТ, проводимая специалистами, имеющими опыт лечения инсульта с применением в/в ТЛТ, может быть полезной для улучшения функциональных исходов. [2–5]

Краткий обзор

На основании исследований NINDS tPA и ECASS-III, в/в ТЛТ пациентов в течение 4,5 часов с момента последнего известного благополучия прочно утвердилось в качестве стандарта лечения. Исследование WAKE-UP впоследствии показало, что пациенты с неизвестным временем начала симптомов, но находящиеся в пределах 4,5 часов от момента выявления симптомов и имеющие на МРТ параметры, указывающие на биологическое начало инсульта в пределах 4,5 часов, получают пользу от в/в ТЛТ. Этот лечебный эффект был одинаковым в подгруппах лакунарного и не лакунарного инсульта. [6,7] С момента публикации предыдущих рекомендаций, в исследованиях EXTEND и TRACE-3 для отбора пациентов использовались параметры КТ-перфузии, и в них был обнаружен дополнительный сигнал о пользе терапии в окнах 4,5–9 часов и 4,5–24 часа соответственно.

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. В исследовании WAKE-UP для отбора пациентов использовалось несоответствие на МРТ. В нём требовалось отсутствие явно видимого или выраженного гиперинтенсивного сигнала на FLAIR в той же области, где было изменение

на DWI. Исследование допускало включение пациентов с МРТ, показывающей минимальные изменения на FLAIR (<http://wakeuptoole.com>); исследователям WAKE-UP была предложена возможность количественно оценить среднюю интенсивность сигнала в зеркальных областях на FLAIR для объективной оценки выраженности изменений. Отношение интенсивности сигнала $<1,2$ рекомендовалось для рандомизации в исследовании WAKE-UP. Критериями исключения были: балл по шкале NIHSS >25 , противопоказания к лечению алтеплазой или запланированная тромбэктомия. Первичная конечная точка — балл по шкале mRS 0–1 на 90-й день — была достигнута у 53,3% в группе внутривенной алтеплазы против 41,8% в группе плацебо ($p=0,02$). Исследование THAWS было досрочно прекращено после публикации результатов WAKE-UP [1], и при ограниченной рандомизации 131 пациента не удалось продемонстрировать преимущества в клиническом исходе в группе алтеплазы (32/68 [47,1%]) по сравнению с контрольной группой (28/58, 48,3%; относительный риск (ОР) 0,97 [95% ДИ 0,68–1,41]; $p=0,892$). [8]

2. В исследовании EXTEND были рандомизированы 225 пациентов, отобранных на основе перфузионной визуализации для выявления жизнеспособной пенумбры, и была достигнута первичная конечная точка — улучшение по шкале mRS 0–1 на 90-й день (35,4% против 29,5%; скорректированный относительный риск (ОР) 1,44 [95% ДИ 1,01–2,06]; $p=0,04$). Однако при этом наблюдался повышенный риск симптоматического внутричерепного кровоизлияния (6,2% против 0,9%; скорректированный ОР 7,22 [95% ДИ 0,97–53,5]; $p=0,05$) в группах алтеплазы и плацебо соответственно. Мета-анализ исследований EPITHET, ECASS-4 и EXTEND, объединивший 414 рандомизированных пациентов, поступивших в это расширенное терапевтическое окно (4,5–9 часов) с жизнеспособной ишемической пенумброй по данным МРТ (DWI-PWI) или КТ-перфузии, подтвердил пользу внутривенной алтеплазы в достижении отличных функциональных исходов (mRS 0–1) на 90-й день (скорректированное отношение шансов (ОШ) 1,86 [95% ДИ 1,15–2,99]; $p=0,011$), несмотря на повышенный риск симптоматического ВЧК (скорректированное ОШ 9,7 [95% ДИ 1,23–76,55]; $p=0,031$). Обновленный мета-анализ 8 исследований фазы 2 (EPITHET, ROSE-TNK, EXIT-BT) и фазы 3 (EPITHET, WAKE-UP, EXTEND, ECASS-4, THAWS, TRACE-III) по в/в ТЛТ в расширенном окне показал, что в/в ТЛТ ассоциирована с более высокими шансами достижения отличного исхода (mRS 0–1 на 90-й день) (ОШ 1,43 [95% ДИ 1,17–1,75]), несмотря на увеличение частоты симптоматических кровоизлияний (ОШ 4,25 [95% ДИ 1,67–10,84]). [9]
3. Большинство (77%) участников исследования EXTEND имели окклюзию крупных сосудов, которая в настоящее время лечилась бы с помощью ЭВТ, что ограничивает возможность обобщения выводов. [3,5] Исследование

TRACE-III тестировало в/в ТЛТ у пациентов с окклюзией крупного сосуда в Китае, где большинство пациентов не получали ЭВТ, и показало пользу в/в ТЛТ в расширенном временном окне для этой популяции. [10] Хотя исследование TRACE-3 достигло своей первичной конечной точки (mRS 0–1 на 90-й день) в группе теноктеплазы (33,0% против 24,2%; относительный риск 1,37 [95% ДИ 1,04–1,81]; $p=0,03$), этот эффект был получен в популяции, которой своевременно не проводилась ЭВТ. В исследовании TIMELESS в том же расширенном окне 4,5–24 часа и с использованием аналогичных критериев отбора по данным МРТ (DWI-PWI) или КТ-перфузии, но при условии быстрого проведения ЭВТ, теноктеплаза не принесла пользы в улучшении функциональных исходов (ординальный анализ mRS: скорректированное ОШ 1,13 [95% ДИ 0,82–1,57]; $p=0,45$).

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Требуются дополнительные данные о том, могут ли получить пользу от в/в ТЛТ пациенты, поступившие в течение 4,5 часов после пробуждения и отобранные исключительно с помощью КТ (вместо МРТ, которая не является широкодоступной, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода). Исследование TWIST было нацелено на решение этого вопроса, требуя только данных КТ, показывающих гиподенсивность менее чем в одной трети бассейна СМА. Хотя исследование TWIST показало благоприятную тенденцию к эффекту, оно, по-видимому, имело недостаточную мощность. [12] Этот подход, если его польза будет доказана, будет особенно полезен для условий с ограниченными ресурсами.
- Роль в/в ТЛТ у отобранных пациентов без окклюзии крупных сосудов с длительностью симптомов >4,5 часов и наличием жизнеспособной ишемической пенумбры требует дальнейшего изучения. Исследование CHABILIS-T II также рандомизировало 224 китайских пациента с использованием отбора на основе КТ-перфузии в окне 4,5–24 часа для получения теноктеплазы или плацебо; однако, в отличие от TRACE-III, 54,9% пациентов прошли ЭВТ. Наблюдалось значительное улучшение реканализации (скорректированное ОШ 2,5 [95% ДИ 1,4–4,4]; $p=0,002$), но не было разницы в частоте симптоматического внутричерепного кровоизлияния или функциональных исходах через 90 дней. [10,11] Эти данные могут оправдать применение в/в ТЛТ у пациентов с окклюзией крупного сосуда, которые не могут получить или получают отсроченное ЭВТ. [2,10,11]

4.6.4. Другие внутривенные фибринолитики и сонотромболизис

Рекомендации по другим тромболитикам и сонотромболизису

Класс	Уровень	Рекомендация
-------	---------	--------------



доказательности (COR)	доказательности (LOE)	
Другие внутривенные тромболитики		
2b	B-R	1. У подходящих пациентов с ОИИ, поступивших в течение 4,5 часов с момента последнего известного благополучия и не получающих ЭВТ, может быть рассмотрено применение ретеплазы вместо алтеплазы для увеличения шансов достижения отличного функционального исхода через 90 дней. [1,2]
2b	B-R	2. У подходящих пациентов с ОИИ в течение 4,5 часов с момента последнего известного благополучия, не получающих ЭВТ, может быть рассмотрено применение проурокиназы вместо алтеплазы, в связи с меньшей вероятностью кровотечения и не уступающей эффективностью в достижении отличного функционального исхода через 90 дней. [3,4]
3: нет преимуществ	A	3. У подходящих пациентов с ОИИ, поступивших в период от 3 до 9 часов с момента последнего известного благополучия, не рекомендуется применение десмотеплазы для улучшения функциональной независимости через 90 дней. [5]
3: нет преимуществ	B-R	4. У подходящих пациентов с ОИИ в течение 4,5 часов с момента последнего известного благополучия не рекомендуется применение проурокиназы в сочетании с низкой дозой алтеплазы для улучшения функциональных исходов. [9,10]
3: нет преимуществ	B-R	5. У подходящих пациентов с ОИИ в течение 6 часов с момента последнего известного благополучия применение урокиназы не способствует снижению вероятности смерти или зависимости. [8]
3: вред	A	6. У подходящих пациентов с ОИИ в течение 6 часов с момента последнего известного благополучия не следует вводить стрептокиназу, поскольку она не приводит к улучшению показателя функциональной независимости через 90 дней и ассоциирована с повышением ранней смертности. [8]
Сонотромболизис		
3: нет преимуществ	A	7. У пациентов с ОИИ не рекомендуется применение сонотромболизиса в качестве дополнительной терапии к в/в ТЛТ, так как он не повышает вероятность раннего неврологического улучшения и не улучшает функциональный исход через 90 дней. [11,12]

Краткий обзор

Помимо алтеплазы и тенектеплазы для лечения пациентов с ОИИ, в предыдущих исследованиях изучались десмотеплаза, урокиназа, проурокиназа и стрептокиназа. Эти исследования не продемонстрировали каких-либо преимуществ по сравнению с плацебо в улучшении функциональных исходов. Однако ретеплаза сравнивалась с алтеплазой в исследовании, проведенном в Китае, и показала превосходство ретеплазы над алтеплазой в достижении отличного функционального исхода.

Сонотромболизис — это неинвазивная терапия на основе ультразвука, использующая импульсные волны для лизиса внутрисклеральных тромбов. Мета-анализ индивидуальных данных пациентов показал, что это дополнительное лечение ассоциировано с повышением шансов полной реканализации у пациентов с внутрисклеральной окклюзией крупных сосудов, но без влияния на клинические исходы. [13] Аналогично, два рандомизированных исследования по сонотромболизису не показали какого-либо преимущества в клинических исходах от сонотромболизиса в качестве дополнительного лечения к в/в ТЛТ.

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Ретеплаза сравнивалась с алтеплазой в двух РКИ. [1,2] Оба были проведены в Китае и включали пациентов в возрасте от 18 до 80 лет, не отобранных для ЭВТ. Первое было исследованием фазы 2 с участием 180 пациентов, в котором использовались две дозы ретеплазы: 12 мг + 12 мг и 18 мг + 18 мг (вводимые с интервалом в 30 минут). Оно показало, что обе дозы ретеплазы имеют схожие с алтеплазой профили эффективности и безопасности. [2] Второе исследование представляло собой РКИ, сравнивавшее ретеплазу 18 мг + 18 мг со стандартной дозой алтеплазы. [1] Это исследование показало, что ретеплаза превосходит алтеплазу в достижении отличного функционального исхода через 90 дней, определяемого как mRS 0–1 (относительный риск 1,13 [95% ДИ 1,05–1,21]; $p=0,002$), без значимой разницы в частоте симптоматического внутричерепного кровоизлияния между двумя группами. Эти два исследования имеют ряд ограничений, включая исключение пациентов старше 80 лет и тех, кто перенес ЭВТ, недостаточную представленность женщин (29% популяции исследования) и отсутствие пациентов за пределами Китая. Поэтому возможность обобщения этих результатов остается неопределенной.
2. Два РКИ, проведенных в Китае, сравнивали безопасность и эффективность проурокиназы с алтеплазой у пациентов с ОИИ в течение 4,5 часов с момента последнего известного благополучия. Исследование PROST было рандомизированным исследованием фазы III, включившим 663 пациента, которые в соотношении 1:1 были распределены в группы проурокиназы (35 мг внутривенно) или алтеплазы (стандартная доза). Исследование не выявило значимой разницы в первичном исходе (балл по шкале mRS 0–1 через 90 дней) (65,2% против 64,3%) или в частоте симптоматического внутричерепного кровоизлияния (1,5% против 1,8%) между двумя группами, но продемонстрировало более низкий риск системных кровотечений в течение 90 дней при применении проурокиназы (25,8% против 42,2%; $p<0,001$). [3] Исследование PROST-2 было открытым исследованием с оценкой не уступающей эффективности, включившим 1552 пациента, распределенных в группы проурокиназы или алтеплазы в соотношении 1:1. Не уступающая эффективность была установлена по первичному исходу (оценка по mRS 0–1 через 90 дней) (72,0% против 68,7%; $p<0,0001$), при этом в группе проурокиназы наблюдался более низкий риск симптоматических внутричерепных кровоизлияний (0,3% против 1,0%; $p=0,021$) и серьезных кровотечений в течение 7 дней (0,5% против 2,1%; $p=0,0072$). [4]
3. Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования не показали пользы от десмотеплазы в период от 3 до 9 часов после начала инсульта у пациентов с ишемической пенумброй, окклюзией крупной внутричерепной артерии или выраженным стенозом. [6–8,14,15] Например, объединенный

анализ исследований DIAS-3, DIAS-4 и DIAS-J не выявил значимой разницы в вероятности достижения функциональной независимости, определяемой как балл по шкале mRS 0–2 через 90 дней, при применении десмотеплазы по сравнению с плацебо (отношение шансов (ОШ) 1,33 [95% ДИ 0,95–1,85]; $p=0,096$). Лечение десмотеплазой было безопасным и ассоциировалось с повышением вероятности реканализации сосуда (ОШ 1,59 [95% ДИ 1,08–2,35]; $p=0,019$). [6]

4. Рандомизированные исследования не показали пользы от введения проурокиназы отдельно или в сочетании с низкой дозы алтеплазы в течение 4,5 часов с момента последнего известного благополучия в отношении улучшения функционального исхода через 90 дней. [3,16] Открытое РКИ фазы II, проведенное в 4 центрах Нидерландов, распределило пациентов в группы низкой дозы алтеплазы (5 мг) плюс инфузия проурокиназы 40 мг по сравнению со стандартной дозой алтеплазы. Исследование не выявило значимой разницы между двумя группами по первичному исходу (любое внутричерепное кровоизлияние) (скорректированное отношение шансов (ОШ) 0,98 [95% ДИ 0,46–2,12]), а также по сдвигу в сторону улучшения по шкале mRS через 30 дней (скорректированное кумулятивное ОШ 1,16 [95% ДИ 0,74–1,84]). [16]
5. Урокиназа изучалась у пациентов с ОИИ, причем исследования проводились преимущественно в Китае. Кокрейновский обзор, включивший данные одного исследования с участием 465 пациентов, продемонстрировал, что урокиназа по сравнению с плацебо, введенная в течение 6 часов с момента последнего известного благополучия, не приводила к повышению риска симптоматического внутричерепного кровоизлияния (отношение шансов (ОШ) 1,28 [95% ДИ 0,47–3,48]), а также не снижала частоту функциональной зависимости через 90 дней (оценка по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) 3–6; ОШ 0,99 [95% ДИ 0,67–1,47]). [8] В то время как отмечалось снижение вероятности оценки по mRS 2–6 при применении урокиназы (ОШ 0,57 [95% ДИ 0,38–0,85]), урокиназа была ассоциирована с повышением вероятности фатального внутричерепного кровоизлияния в течение 7–10 дней (ОШ 4,43 [95% ДИ 1,08–18,18]). [8] Исследования внутривенной урокиназы у пациентов с ОИИ проводились преимущественно в Китае, что ограничивает возможность обобщения их результатов.
6. Рандомизированные исследования не показали пользы от стрептокиназы по сравнению с плацебо при введении в течение 6 часов с момента последнего известного благополучия в отношении улучшения функционального исхода через 6 месяцев, но некоторые исследования продемонстрировали повышение смертности при применении стрептокиназы. [17–20] Кокрейновский обзор показал повышение частоты ранней смерти у пациентов, получавших стрептокиназу, по сравнению с контрольной группой ОШ 1,90 [95% ДИ 1,37–2,63])

и учащение случаев симптоматического внутричерепного кровоизлияния в течение 7–10 дней (ОШ 5,20 [95% ДИ 3,25–8,32]). [8] Лечение стрептокиназой не привело к снижению вероятности функциональной зависимости при последнем наблюдении (ОШ 0,94 [95% ДИ 0,72–1,24]). [8]

7. Два РКИ по применению сонотромболизиса в качестве дополнительной терапии к в/в ТЛТ не показали клинической пользы. Исследование NOR-SASS рандомизировало 183 пациентов, получивших алтеплазу или тенектеплазу по поводу ОИИ в течение 4,5 часов от начала симптомов, в группы контраст-усиленного сонотромболизиса (n=93), либо имитации процедуры (n=90). Неврологическое улучшение через 24 часа и функциональный исход через 90 дней не имели статистически значимых различий между двумя группами, как и частота симптоматического внутричерепного кровоизлияния. [12] Исследование CLOTBUST-ER рандомизировало 676 пациентов с ОИИ (оценка по NIHSS ≥ 10), получивших внутривенную алтеплазу в течение 3 или 4,5 часов от начала симптомов, и распределило их для получения оператор-независимого сонотромболизиса (n=335) или имитации ультразвука (n=341). [11] По сравнению с контрольной группой, неврологическое улучшение, смертность и серьезные нежелательные явления в группе вмешательства не имели статистически значимых различий. На данный момент нет данных РКИ, подтверждающих дополнительную клиническую пользу сонотромболизиса в качестве вспомогательной терапии при в/в ТЛТ.

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Возможность обобщения потенциальных преимуществ ретеплазы и проурокиназы ограничена. Необходимы РКИ, чтобы определить, являются ли потенциальные преимущества этих тромболитических препаратов обобщаемыми для популяций за пределами Китая и для детей.

4.6.5. Другие особые обстоятельства

Рекомендации по другим особым обстоятельствам		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
2a	B-NR	1. У подходящих взрослых пациентов с ОИИ и известной серповидно-клеточной анемией проведение в/в ТЛТ может быть полезным для улучшения функционального исхода, не увеличивая при этом риск симптоматического внутричерепного кровоизлияния, опасных для жизни системных кровотечений или других тромболитических осложнений. [1]
2b	C-LD	2. У взрослых пациентов с острым неартеритическим тромбозом центральной артерии сетчатки, приводящим к инвалидирующей потере зрения, и в остальном подходящих для в/в ТЛТ, польза от в/в ТЛТ в течение 4,5 часов с момента последнего известного благополучия является неопределенной. [2–6]

Краткий обзор

Наблюдательные данные позволяют предположить, что несколько специфических групп пациентов с неопределенным соотношением риска и пользы от в/в ТЛТ могут быть пролечены без дополнительных опасений по безопасности. Наблюдательное исследование регистра GWTG (Get With The Guidelines) пациентов с серповидно-клеточной анемией в сравнении с теми, у кого ее не было, не выявило различий в безопасности или исходах после применения внутривенной алтеплазы. [1] Небольшое РКИ с участием 16 пациентов с тромбозом центральной артерии сетчатки сравнило 8 пациентов, получивших внутривенную алтеплазу, с 8 пациентами, которые ее не получали (группа плацебо). Через 1 неделю в группе плацебо не было зарегистрировано улучшения остроты зрения, а у 25% пациентов, получавших алтеплазу, острота зрения улучшилась. Однако это улучшение не сохранилось через 6 месяцев, и у одного пациента (12,5%), получавшего алтеплазу, развилось внутричерепное кровоизлияние. [2]

Несколько более крупных мета-анализов нерандомизированных данных указывают на улучшение восстановления зрения у тех, кто получал лечение внутривенной алтеплазой. [3,4]

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Случай-контроль анализ с использованием данных регистра АНА GWTG-Stroke, включивший 832 взрослых случая с серповидно-клеточной анемией и 3328 подобранных по возрасту, полу и расе контроля без серповидно-клеточной анемии со схожей тяжестью неврологического дефицита при поступлении, показал, что серповидно-клеточная анемия не ассоциирована с ухудшением осложнений или исходов при выписке после лечения внутривенной алтеплазой. [1]
2. Существует обширная наблюдательная литература, изучавшая исходы у пациентов с острым неартеритическим тромбозом центральной артерии сетчатки (ЦАС), получавших и не получавших в/в ТЛТ. Одно клиническое исследование [2] рандомизировало пациентов с острым неартеритическим ЦАС в группы либо плацебо, либо в/в ТЛТ в течение 24 часов с момента последнего известного благополучия. Это исследование не продемонстрировало разницы в отношении остроты зрения между двумя группами; однако более низкий, чем ожидалось, набор пациентов ограничил способность исследования адекватно проверить его основную гипотезу. Мета-анализ на уровне участников [3] (включая данные этого единственного клинического исследования, а также наблюдательные исследования, включившие как пациентов, получавших в/в ТЛТ, так и не получавших ее) охватил 68 пациентов, поступивших в течение 4,5 часов от последнего известного благополучия. Среди пациентов, получивших в/в ТЛТ в течение 4,5 часов, конечная острота зрения $\geq 20/100$

была достигнута у 37,3% по сравнению с исторической контрольной когортой, где этот показатель составил лишь 17,7% ($p < 0,001$). Поскольку большинство исследований, включенных в этот мета-анализ, были ретроспективными и неконтролируемыми, качество доказательств считается умеренным. Для рассмотрения возможности в/в ТЛТ при ЦАС рекомендуется выполнение нескольких условий. Во-первых, необходима офтальмологическая оценка. Это включает: оценку относительного афферентного зрачкового дефекта и исследование глазного дна (включая офтальмоскопию с расширенным зрачком или визуализацию глазного дна с помощью немидриатической камеры) для определения наличия кровоизлияния в стекловидное тело, отслойки сетчатки или другой первичной офтальмологической патологии, определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) для помощи в исключении гигантоклеточного артериита (наряду с целенаправленным сбором анамнеза и общим осмотром), проведение тщательного обсуждения пользы и рисков с пациентом с указанием на то, что на данный момент литература по применению в/в ТЛТ при ЦАС ограничена, и это область активного изучения. В целом, точное определение «инвалидизирующей потери зрения» не всегда полезно, но его следует формулировать с учетом влияния конкретного зрительного дефицита на отдельного пациента. Окончательное решение о проведении ВТЛ должно приниматься в рамках совместного принятия решений с учетом исходной зрительной функции пациента, целей в отношении качества жизни и философии лечения.

Будущие исследования и пробелы в знаниях

- Серповидно-клеточная анемия связана с повышенным риском как ОИИ, так и внутричерепного кровоизлияния. Риск и польза в/в ТЛТ у детей (<18 лет) с серповидно-клеточной анемией и ОИИ неизвестны и остаются перспективой для будущих исследований.
- Роль в/в ТЛТ при тромбозе центральной артерии сетчатки (ЦАС) еще предстоит проверить в хорошо спланированном проспективном РКИ. В настоящее время в Европе проводятся 3 клинических исследования. Исследование THEIA; NCT03197194 рандомизировало пациентов с острым ЦАС в течение 4,5 часов от последнего известного благополучия для получения либо внутривенной алтеплазы, либо плацебо, и набор участников завершен. Исследование TenCRAOS; NCT04526951 рандомизирует пациентов с острым ЦАС в течение 4,5 часов от последнего известного благополучия для получения либо внутривенной теноктеплазы, либо плацебо и находится на продвинутой стадии набора (на момент написания). Исследование REVISION; NCT04965038 схоже по дизайну, допускает использование либо алтеплазы, либо теноктеплазы в качестве тромболитика и активно набирает пациентов. Завершение

этих исследований может позволить получить объединенную оценку лечебного эффекта в/в ТЛТ преимущественно в европейской популяции, хотя применение в/в ТЛТ в более разнообразных популяциях еще предстоит изучить. Также неизвестно, какие клинические, офтальмоскопические или радиологические биомаркеры предсказывают положительный ответ на в/в ТЛТ.

- Данные литературы по тромбозу ветви центральной артерии сетчатки крайне ограничены. Будущие исследования необходимы для определения целесообразности применения в/в ТЛТ при этом состоянии, хотя проведение таких исследований может быть затруднено из-за его редкости.
- Учитывая, что пациенты, получавшие антикоагулянтную терапию, были исключены из ключевых исследований по в/в ТЛТ при остром инсульте, неизвестно, существует ли подгруппа неотобранных пациентов (т.е. тех, у кого лечащая бригада не имеет доступа к срочному определению активности фактора Ха или тромбина), получавших прямые ПОАК в течение последних (<48 часов), у которых польза в/в ТЛТ перевешивает риски. Несколько недавних исследований сообщили об исходах у пациентов, недавно получавших ПОАК, которым проводилась в/в ТЛТ. Общенациональное когортное исследование [7] показало, что среди пациентов, отобранных для в/в ТЛТ в рутинной клинической практике, прием ПОАК в течение 7 дней, предшествовавших началу инсульта, не был связан с повышенным риском симптоматического внутричерепного кровоизлияния. Из 22 977 пациентов, недавно получавших ПОАК и поступивших с ишемическим инсультом в течение 3,5 часов от последнего известного благополучия (этот временной интервал был выбран для обозначения пациентов, у которых было бы возможно провести в/в ТЛТ в течение 4,5 часов), только около 2207 были отобраны для в/в ТЛТ (из которых только 25 были известны как принимавшие ПОАК в течение 48 часов до последнего известного благополучия). Исследование Meinel et al [8] представляло собой ретроспективное наблюдательное когортное исследование, изучавшее пациентов, принимавших ПОАК в течение 48 часов от начала симптомов. Группу, подвергавшуюся воздействию ПОАК, составили несколько небольших ретроспективных когорт из участвующих больниц. Контрольная группа включала пациентов, получавших в/в ТЛТ, из этих же центров и из проспективно собранного регистра инсульта. В этом исследовании авторы обнаружили, что пациенты из группы, принимавшей ПОАК, демонстрировали более низкий риск симптоматического ВМК по сравнению с пациентами из контрольной группы. Одноцентровое ретроспективное наблюдательное когортное исследование [9] показало, что риск симптоматического ВЧК не изменился после пересмотра институционального протокола, разрешившего проведение в/в ТЛТ у пациентов, принимавших ПОАК. Исследование на основе Австрийского ре-

гистра инсульта [10] не продемонстрировало различий в риске симптоматического ВМК и функциональных исходах между пациентами, принимавшими ПОАК в/в ТЛТ, и пациентами, не принимавшими ПОАК и в/в ТЛТ. Для изучения этого вопроса необходимы высококачественные проспективные исследования, уделяющие пристальное внимание сигналам безопасности.

- Качественные данные о многочисленных сопутствующих состояниях, которые могут быть у пациентов с ОИИ и которые могут изменить расчет соотношения пользы и риска, крайне ограничены. Поэтому рекомендуется принятие индивидуального решения совместно с пациентом или его законным представителем и лечащими врачами, часто с привлечением соответствующих консультантов. Кроме того, учитывая недостаток качественных данных для принятия решений, основу для общей градации риска составляют экспертные мнения и ограниченные данные (**Таблица 7**; более синие оттенки указывают на относительную безопасность, а более красные — на относительный вред).

Таблица 7. Другие ситуации, в которых тромболизис считается целесообразным

Состояния, при которых польза от в/в ТЛТ, как правило превышает риск кровотечения	
Диссекция внечерепных шейных артерий	В/в ТЛТ является достаточно безопасным в течение 4.5 часов и вероятно может быть рекомендован
Внутричерепные опухоли вне вещества мозга (менингиомы, метастазы в твердую мозговую оболочку и т.п.)	Риск в/в ТЛТ вероятно низкий. Польза скорее перевешивает риск и следует рассмотреть возможность проведения в/в ТЛТ
Ангиографический процедурный инсульт	Следует рассматривать в/в ТЛТ при ОИИ во время или сразу после ангиографии, поскольку в этой группе пациентов польза вероятно перевешивает риск
Аневризма без разрыва	Риск в/в ТЛТ вероятно низкий. Польза скорее перевешивает риск и следует рассмотреть возможность проведения в/в ТЛТ
Кровотечение из ЖКТ или мочеполового тракта в анамнезе	В/в ТЛТ может быть показана при ОИИ. Целесообразно оценивать соотношение пользы и риска в индивидуальном порядке, совместно с гастроэнтерологом или урологом
Острый инфаркт миокарда в анамнезе	В/в ТЛТ у пациентов с ОИИ, перенесших ОИМ, вероятно приносит больше пользы, чем риска
Наркозависимость	Следует рассмотреть в/в ТЛТ у пациентов с ОИИ имеющих известное употребление наркотиков, поскольку вероятно польза перевешивает риски для большинства пациентов
Неопределенность при диагностике инсульта/состояний, имитирующих инсульт	В случаях, когда неясно, связаны ли симптомы с инсультом или состояниями, имитирующими инсульт, при отсутствии абсолютных противопоказаний риск от в/в ТЛТ низкий. В таких случаях польза от в/в ТЛТ, вероятно, перевешивает риски
Моя-Моя	В/в ТЛТ по-видимому, не увеличивает риск внутричерепного кровоизлияния и, вероятно, приносит пользу, которая перевешивает риски
Состояния, являющиеся относительными противопоказаниями	
Инвалидизация до поступления	Соотношение пользы и риска в/в ТЛТ у пациента с уже имеющейся инвалидизацией и/или немощностью остается неопределенным. Решение должно приниматься в каждом конкретном случае индивидуально

Прием ПОАК	У пациентов с инвалидирующими симптомами и недавним приемом ПОАК (менее 48 часов), находящихся в пределах терапевтического окна, безопасность в/в ТЛТ неизвестна. Появляющиеся, но ограниченные данные обсервационных исследований предполагают, что в/в ТЛТ может быть рассмотрена после тщательного анализа пользы и риска в каждом конкретном случае, который включает время последнего приема ПОАК, функцию почек, тяжесть инсульта, доступность эндоваскулярного вмешательства, доступность антидотов ПОАК и специфических для ПОАК анализов анти Ха-фактора/тромбинового времени, учитывая потенциальную задержку в/в ТЛТ и потенциально повышенный тромботический риск. Все аспекты ведения (время приема ПОАК, использование антидотов, результаты анализов) должны тщательно регистрироваться для постоянного анализа безопасности. Необходимы исследования для установления безопасности в/в ТЛТ у пациентов, принимающих ПОАК.
Перенесенный ОИИ в течение последних 3-х месяцев	В/в ТЛТ может быть сопряжена с повышенным ВМК. Потенциальное повышение риска, обусловленное временем и размером инсульта, следует сопоставить с преимуществами индивидуального подхода к проведению в/в ТЛТ у таких пациентов
Внутричерепное кровоизлияние в анамнезе	В/в ТЛТ может повысить риск симптоматического ВМК. Пациенты с известной амилоидной ангиопатией могут рассматриваться как имеющие более высокий риск, чем пациенты с внутричерепными кровоизлияниями, вследствие модифицируемых состояний (гипертония, коагулопатия), при которых в/в ТЛТ может принести больше пользы, чем риска. Решение о проведении в/в ТЛТ у данной категории пациентов должно приниматься индивидуально
Недавняя (от 14 дней до 3-х месяцев) тяжелая внечерепная травма	Существует повышенный риск развития тяжелого системного кровотечения, требующего проведения гемотрансфузии в рамках в/в ТЛТ. Целесообразно проводить индивидуальную оценку соотношения пользы и риска, учитывать травмированные области и консультироваться с профильными врачами-хирургами
Недавно перенесенная (до 10 дней) внечерепная операция	Существует повышенный риск от в/в ТЛТ. Целесообразно проводить индивидуальную оценку соотношения пользы и риска, учитывать область хирургического вмешательства и консультироваться с профильными врачами-хирургами
Недавно перенесенное кровотечение (до 21 дня) из ЖКТ или мочеполового тракта	Существует повышенный риск от в/в ТЛТ. Целесообразно проводить индивидуальную оценку соотношения пользы и риска и консультироваться с профильными специалистами, чтобы определить, было ли кровотечение купировано и риск снижен
Диссекция внутричерепной артерии	Безопасность в/в ТЛТ остается неизвестной
Внутричерепные сосудистые мальформации	Безопасность в/в ТЛТ остается неизвестной
Недавно перенесенный (до 3-х месяцев) ОИМ с подъемом ST	Существует повышенный риск от в/в ТЛТ. Следует индивидуально оценивать соотношение пользы и риска в сочетании с консультацией кардиологом. У пациентов с очень недавним ОИМ (несколько дней назад) следует оценивать риск развития гемоперикарда. При одновременном наличии ОИИ и ОИМ с подъемом сегмента ST в/в ТЛТ должна проводиться в дозе, применимой для инсульта в сочетании с консультацией кардиологом. Необходимо учитывать время возникновения, тип и тяжесть ОИМ для определения соотношения пользы и риска.

Острый перикардит	В/в ТЛТ при тяжелом инвалидизирующем инсульте может быть целесообразна в отдельных случаях. Необходима срочная консультация кардиологом
Подтвержденный тромб в ушке левого предсердия или в левом желудочке	В/в ТЛТ при тяжелом инвалидизирующем инсульте может быть целесообразна в отдельных случаях. Необходима срочная консультация кардиологом
Системное активное злокачественное новообразование	Безопасность в/в ТЛТ остается неизвестной. Необходима срочная консультация онкологом для оценки соотношения пользы и риска. Следует учитывать тип, стадию и активные осложнения рака
Беременность и послеродовой период	В/в ТЛТ может быть рассмотрена в случае, когда польза от лечения инсульта средней или тяжелой степени превышает риск маточного кровотечения. Необходима срочная консультация акушером-гинекологом
Люмбальная пункция (до 7 дней)	В/в ТЛТ может быть рассмотрена в отдельных случаях
Пункция артерии (до 7 дней)	Безопасность в/в ТЛТ при пункции некомпонируемой артерии (напр. подключичной артерии) остается неизвестной
Недавно перенесенная (от 14 дней до 3-х месяцев) ЧМТ средней или тяжелой степени	В/в ТЛТ может быть рассмотрена в отдельных случаях. Решение должно приниматься с учетом типа и тяжесть травмы, а также после консультации нейрохирурга и нейрореаниматолога
Недавнее (от 14 дней до 3-х месяцев) нейрохирургическое вмешательство	В/в ТЛТ может быть рассмотрена в индивидуальном порядке после консультации нейрохирургом и нейрореаниматологом
Состояния, которые считаются абсолютными противопоказаниями	
Выраженная гиподенсивность на КТ	Не следует проводить в/в ТЛТ пациентам, у которых при нейровизуализации выявлены области явной гиподенсивности, которые, по-видимому, являются причиной клинических симптомов инсульта. Явная гиподенсивность – это когда степень гиподенсивности превышает плотность белого вещества мозга неповрежденного полушария
Признаки кровоизлияния на КТ	Не следует проводить в/в ТЛТ при выявлении острого внутричерепного кровоизлияния
Острая ЧМТ средней или тяжелой степени (до 14 дней)	В/в ТЛТ, вероятно, противопоказана в случае потери сознания вследствие ЧМТ более чем на 30 минут, а также при ШКГ менее 13 баллов или выявлении признаков кровоизлияния, ушиба или перелома черепа по данным нейровизуализации
Нейрохирургическое вмешательство (до 14 дней)	В/в ТЛТ потенциально опасно и должна применяться
Острая травма спинного мозга (до 3-х месяцев)	В/в ТЛТ, вероятно, противопоказана
Внутричерепное новообразование	В/в ТЛТ потенциально опасна и не должна применяться
Инфекционный эндокардит	В/в ТЛТ противопоказана
Тяжелая коагулопатия или тромбоцитопения	Безопасность и эффективность в/в ТЛТ у пациентов с количеством тромбоцитов менее 100 тыс., МНО более 1.7, АЧТВ более 40 сек, тромбиновым временем более 15 сек неизвестны. В случае приема варфарина или гепарина, в/в ТЛТ можно начать до получения результатов коагуляционных тестов, но ее следует прекратить при МНО более 1.7 или отклонении других тестов от нормы по местным лабораторным стандартам
Подтвержденное или подозреваемое расслоение дуги аорты	В/в ТЛТ потенциально опасна и не должна применяться



Признаки амилоидной ангиопатии при нейровизуализации	Риск в/в ТЛТ неизвестен, в связи с чем, следует избегать проведение тромболизиса
--	--

4.7. Эндоваскулярная тромбэктомия

4.7.1. Одновременно с в/в ТЛТ

Рекомендации по ЭВТ совместно с в/в ТЛТ		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
I	A	1. У пациентов с ОИИ, которые подходят как для в/в ТЛТ, так и для ЭВТ, в/в ТЛТ является безопасной и рекомендуется для повышения общей эффективности реперфузии и улучшения клинических исходов. [1,2]
I	A	2. У пациентов с ОИИ, которые подходят как для в/в ТЛТ, так и для ЭВТ, в/в ТЛТ следует выполнять как можно быстрее, без периода наблюдения для оценки клинического ответа или задержки ЭВТ, чтобы сократить сроки лечения и улучшить клинические исходы. [3]

Краткий обзор

Основываясь на нескольких недавно завершенных РКИ, стратегия отказа (или «пропуска») в/в ТЛТ для ускорения проведения ЭВТ не рекомендуется. Преимущества в/в ТЛТ включают повышение частоты реперфузии при ЭВТ без какого-либо увеличения риска симптоматического кровоизлияния. Более того, в соответствии с целью достижения быстрой реперфузии ишемической пенумбры, не рекомендуется откладывать ЭВТ после в/в ТЛТ для оценки клинического улучшения.

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Хотя два недавних РКИ, проведенных в Китае, продемонстрировали, что ЭВТ не уступает комбинации в/в ТЛТ и ЭВТ по первичному исходу (функциональная независимость через 90 дней) [1,2], ни в одном из этих исследований не было выявлено повышенного риска симптоматического ВМК при использовании в/в ТЛТ. Напротив, четыре других исследования [4–7] не смогли подтвердить превосходство или не уступающую эффективность только ЭВТ, либо из-за повышенной эффективности реперфузии, либо из-за улучшения клинических исходов через 90 дней при комбинации в/в ТЛТ и ЭВТ. Мета-анализ этих шести РКИ [8] показал, что польза от комбинации в/в ТЛТ и ЭВТ является статистически значимой по сравнению с одной только ЭВТ, если время от появления симптомов до проведения в/в ТЛТ составляло менее 2 часов 20 минут.
2. Мета-анализ HERMES, объединивший 5 исследований (MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME и EXTEND-IA), выявил снижение шансов на лучшие исходы по инвалидности через 90 дней (распределение баллов по шкале mRS) в группе ЭВТ с увеличением времени от появления симптомов до ожидаемой артериальной пункции. При 3 часах кумулятивное отношение

шансов (сOR) составило 2,79 (95% ДИ 1,96–3,98) с абсолютной разницей рисков (ARD) в 39,2% для более низких баллов инвалидности. При 6 часах сOR составило 1,98 (95% ДИ 1,30–3,00) с ARD 30,2%. При 8 часах сOR составило 1,57 (95% ДИ 0,86–2,88) с ARD 15,7%. Статистическая значимость сохранялась до 7 часов 18 минут. Среди 390 пациентов, у которых была достигнута существенная реперфузия с помощью ЭВТ, каждая часовая задержка до реперфузии ассоциировалась с менее благоприятной степенью инвалидности (сOR 0,84 [95% ДИ 0,76–0,93]; ARD -6,7%) и меньшей функциональной независимостью (OR 0,81 [95% ДИ 0,71–0,92]; ARD -5,2% [95% ДИ -8,3 до -2,1]), но не изменяла смертность (OR 1,12 [95% ДИ 0,93–1,34]; ARD 1,5% [95% ДИ -0,9 до 4,2]). [3] Исследование REVASCAT включало 30-минутный период наблюдения перед проведением ЭВТ. Имеющиеся данные не отвечают напрямую на вопрос о том, следует ли наблюдать за пациентами после в/в ТЛТ для оценки клинического ответа перед проведением ЭВТ. Однако можно сделать вывод, что поскольку исходы по инвалидности через 90 дней напрямую зависели от времени от появления симптомов до артериальной пункции, любой задержки ЭВТ, включая наблюдение за клиническим ответом после в/в ТЛТ, следует избегать. Поэтому данная рекомендация несколько изменена по сравнению с обновлением по ЭВТ 2015 года.

Пробелы в знаниях и будущие направления

- Применение в/в ТЛТ в расширенном окне (4,5–24 часа) с использованием расширенной визуализации в комбинации с ЭВТ является менее определенным. В исследовании TIMELESS теноктеплаза не улучшила шансы на хорошие функциональные исходы по сравнению с плацебо у пациентов, перенесших ЭВТ в окне 4,5–24 часа и имевших ишемическую пенумбру по данным перфузионной визуализации. [9] Учитывая быстрое проведение ЭВТ в этом исследовании, другие исследования должны подтвердить этот результат.
- Будущие исследования также должны оценить, отличаются ли другие тромболитические препараты от алтеплазы при использовании в комбинации с ЭВТ. Исследование DIRECT-TNK будет оценивать теноктеплазу по сравнению с плацебо у пациентов с окклюзией крупного сосуда в бассейне передней циркуляции в течение 4,5 часов от начала и переносящих ЭВТ (NCT05199194).

4.7.2. Эндоваскулярная тромбэктомия у взрослых пациентов

Рекомендации по ЭВТ у взрослых		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
Тромбэктомия через 0–6 часов после начала симптомов, ASPECTS от 3 до 10		

I	A	1. У пациентов с ОИИ вследствие проксимальной окклюзии крупного сосуда в бассейне передней циркуляции (BCA или M1 сегмент CMA) в пределах 6 часов от появления симптомов, с оценкой по шкале NIHSS ≥ 6 , доинсультным баллом по шкале mRS 0–1 и ASPECTS 3–10, рекомендуется проведение ЭВТ для улучшения функциональных клинических исходов и снижения смертности [1–11].
Тромбэктомия через 6–24 часа после начала симптомов, ASPECTS 6–10		
I	A	2. У пациентов с ОИИ вследствие проксимальной окклюзии крупного сосуда в бассейне передней циркуляции (BCA или M1 сегмент CMA), поступивших в период от 6 до 24 часов от появления симптомов, с оценкой по шкале NIHSS ≥ 6 , доинсультным баллом по шкале mRS 0–1 и ASPECTS ≥ 6 , рекомендуется проведение ЭВТ для улучшения функциональных клинических исходов и снижения смертности. [12–14]
Тромбэктомия через 6–24 часа после начала симптомов, ASPECTS 3-5		
I	A	3. У отдельных пациентов* с ОИИ вследствие проксимальной окклюзии крупного сосуда в бассейне передней циркуляции (BCA или M1 сегмент CMA), поступивших в период от 6 до 24 часов от появления симптомов, в возрасте <80 лет, с оценкой по шкале NIHSS ≥ 6 , доинсультным баллом по шкале mRS 0–1, ASPECTS 3–5 и без признаков значимого масс-эффекта на визуализации, рекомендуется проведение ЭВТ для улучшения функциональных клинических исходов и снижения смертности. [7,8]
Тромбэктомия через 0–6 часа после начала симптомов, ASPECTS 0-2		
2a	B-R	4. У отдельных пациентов† с ОИИ вследствие проксимальной окклюзии крупного сосуда в бассейне передней циркуляции (BCA или M1 сегмент CMA), поступивших в течение 6 часов от появления симптомов, в возрасте <80 лет, с оценкой по шкале NIHSS ≥ 6 , доинсультным баллом по шкале mRS 0–1, ASPECTS 0–2 и без признаков значимого масс-эффекта на визуализации, проведение ЭВТ является целесообразным для улучшения функциональных клинических исходов и снижения смертности. [8,10,11]
Тромбэктомия через 0–6 часов после начала симптомов при наличии легкой предшествующей инвалидности		
2a	B-NR	5. У пациентов с ОИИ вследствие проксимальной окклюзии крупного сосуда в бассейне передней циркуляции (BCA или M1 сегмент CMA), поступивших в течение 6 часов от появления симптомов, с оценкой по шкале NIHSS ≥ 6 и ASPECTS ≥ 6 , имеющих доинсультный балл по шкале mRS = 2, проведение ЭВТ является целесообразным для улучшения функциональных клинических исходов и снижения накопленной инвалидизации [15,16].
Тромбэктомия через 0–6 часов после начала симптомов при наличии умеренной предшествующей инвалидности		
2b	B-NR	6. У отдельных пациентов с ОИИ вследствие проксимальной окклюзии крупного сосуда в бассейне передней (BCA или M1 сегмент CMA), поступивших в течение 6 часов от появления симптомов, с оценкой по шкале NIHSS ≥ 6 , ASPECTS ≥ 6 и имеющих доинсультный балл по шкале mRS 3–4, проведение ЭВТ может быть целесообразным для улучшения функциональных клинических исходов и снижения накопленной инвалидизации [17–20].
Тромбэктомия в течение 0–6 часов при окклюзии проксимального отдела M2 средней мозговой артерии		
2a	B-NR	7. У пациентов с ОИИ вследствие окклюзии проксимальной ветви M2 сегмента CMA, поступивших в течение 6 часов от появления симптомов, с доинсультным баллом по шкале mRS 0–1, оценкой по шкале NIHSS ≥ 6 и ASPECTS ≥ 6 , проведение ЭВТ является целесообразным для улучшения функциональных исходов, однако степень пользы остается неопределенной [21–23].
Тромбэктомия в течение 0–6 часов при окклюзии не доминантной проксимальной части CMA (M2 сегмент), дистальной части CMA, передней мозговой артерии и задней мозговой артерии		
3: нет преимуществ	A	8. У пациентов с ОИИ вследствие окклюзии проксимального сегмента M2 CMA на не доминантной или кодоминантной стороне, а также при окклюзии дистальных отделов CMA, ПМА или ЗМА, не рекомендуется проведение ЭВТ с целью улучшения функциональных исходов [23,24].

*Ограниченная обобщаемость результатов для отдельных подгрупп пациентов: Отдельные группы пациентов были недостаточно представлены или исключены из исследований, подтверждающих данную рекомендацию.

Следовательно, применимость этих выводов ограничена у лиц старше 80 лет, пациентов с почечной недостаточностью, рефрактерной артериальной гипертензией (систолическое АД ≥ 185 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥ 110 мм рт. ст.), сопутствующими психическими или соматическими заболеваниями, затрудняющими неврологическую оценку, или у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни менее 3 месяцев [7,8].

Объем гиподенсивности на КТ как предиктор неблагоприятных исходов: В эксплораторном анализе исследования SELECT2 порог ≥ 26 мл выраженной гиподенсивности на КТ (определяемой как нижняя граница 99% ДИ плотности серого вещества контралатерального таламуса, ≤ 26 единиц Хаунсфилда) был ассоциирован со снижением лечебного эффекта от ЭВТ. Пациенты с объемом гиподенсивности на КТ выше этого порога не получали функциональной пользы, напротив, у них наблюдался повышенный риск осложнений, включая отек головного мозга и необходимость проведения декомпрессивной гемикраниэктомии [25].

† Ограниченная обобщаемость результатов для отдельных подгрупп пациентов: Отдельные группы пациентов были недостаточно представлены или исключены из исследований, подтверждающих данную рекомендацию. Следовательно, применимость этих выводов ограничена у лиц старше 80 лет, пациентов с выраженной извитостью сосудов головы и шеи, сопутствующими психическими или соматическими заболеваниями, затрудняющими неврологическую оценку, судорогами в дебюте инсульта, препятствующими точной оценке по шкале NIHSS, при сильном подозрении на интракраниальный стеноз или у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни менее 6 месяцев [9].

Краткий обзор

ЭВТ при окклюзии крупных сосудов у пациентов с ОИИ продемонстрировало явные преимущества в улучшении функциональных исходов и снижении смертности, что обосновывает настоятельные рекомендации по проведению ЭВТ у подходящих пациентов. [1–11] С момента завершения шести основополагающих исследований в 2015 году [1–6] дополнительные исследования последовательно изучали применение ЭВТ в расширенных временных окнах [12–14] и у пациентов с большим предполагаемым объемом ишемического ядра при поступлении [7–11], что подтверждает расширение показаний к ЭВТ, отраженное в данных рекомендациях.

Ключевым выводом из представленных здесь новых данных является то, что в контексте ишемического инсульта «ядро» обозначает объем ткани головного мозга, который подвергся необратимому повреждению или инфаркту. Исторически сложилось так, что как клинические исследования, так и протоколы отбора пациентов определяли инфаркт ядра на основании данных КТ и МРТ в режиме DWI. Однако исследования, изучавшие ОИИ с «обширным ядром», показывают, что такие признаки, как снижение плотности на КТ, изменения на DWI или низкие показатели церебрального кровотока, следует рассматривать как предикторы инфаркта мозга, но они не являются синонимом полностью необратимой потери ткани. [26]

Мета-анализ на уровне индивидуальных пациентов первоначальных исследований по ЭВТ также подтверждает применение ЭВТ у лиц с легкой доинсультной инвалидизацией в первые 6 часов от появления симптомов, особенно у пациентов с небольшим предполагаемым объемом ядра (ASPECTS ≥ 6). [15,16]

Недавние РКИ не демонстрируют значимого улучшения функциональных исходов при проведении ЭВТ при окклюзиях сосудов среднего или дистального калибра [23,24]; тем не менее, по-видимому, существуют подгруппы в этой категории,

в отношении которых необходимы дальнейшие исследования для выяснения потенциальных преимуществ и ограничений ЭВТ [21–23] (**Рисунок 3**).

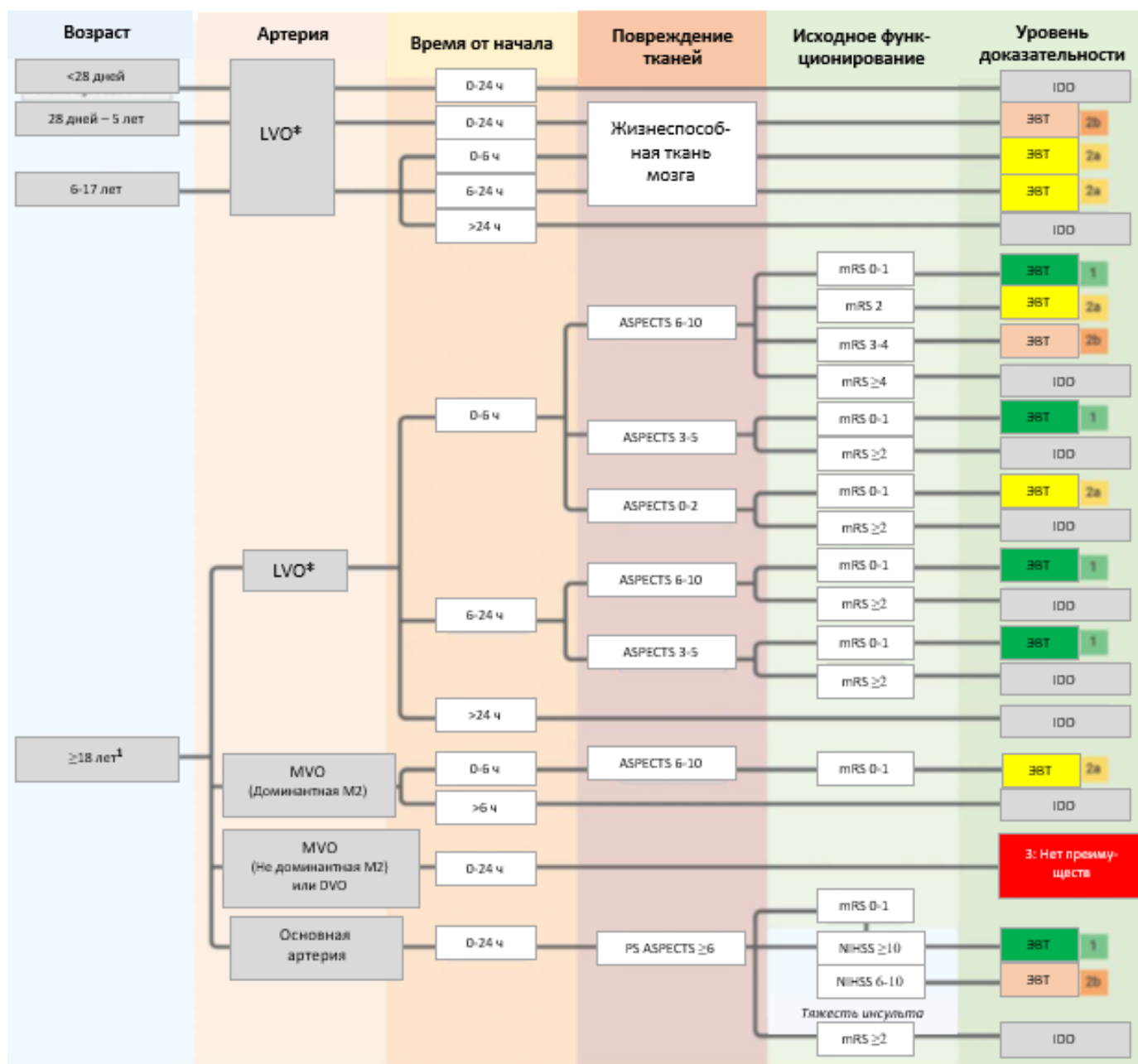


Рисунок 3. Алгоритм ведения пациентов с острым ишемическим инсультом, подходящих для эндоваскулярной тромбэктомии.

*Окклюзия крупных сосудов в бассейне передней циркуляции.

¹ У пациентов с баллами NIHSS ≥6, если иное не указано на графике.

ЭВТ — эндоваскулярная тромбэктомия;

DVO - окклюзия дистального сосуда;

IDD — недостаточно данных для определения;

LVO — окклюзия крупных сосудов;

mRS — модифицированная шкала Рэнкина;

MVO — окклюзия средних сосудов;

NIHSS — шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения.

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Результаты многочисленных рандомизированных исследований ЭВТ, в которых преимущественно использовались устройства типа стент-ретривер, подтверждают настоятельную рекомендацию (COR 1) для лечения пациентов с окклюзией крупных сосудов в бассейне передней циркуляции (BCA или M1 сегмент CMA) в раннем окне (0–6 часов от появления симптомов). [1–6] Объединенный анализ на уровне пациентов HERMES показал благоприятный эффект ЭВТ по сравнению со стандартной терапией даже у пациентов ≥ 80 лет (кумулятивное отношение шансов (сOR) 3,68 [95% ДИ 1,95–6,92]). [27] Исследования ASTER2 [28] и COMPASS [29] продемонстрировали, что аспирационная тромбэктомия (контактная аспирация) не уступает по эффективности и безопасности применению стент-ретриверов, что расширяет спектр технических возможностей для проведения вмешательства. Пять из шести недавних РКИ, изучавших пациентов с большим предполагаемым объемом инфарктного ядра, сообщили о пользе ЭВТ при окклюзиях крупных сосудов в бассейне передней циркуляции у пациентов с ASPECTS 3–5, поступивших в течение 6 часов от появления симптомов, что фактически расширило применение ЭВТ на случаи с большим объемом ядра, чем рассматривалось в первоначальных исследованиях. [7–11] Число больных, которых необходимо пролечить (NNT) для предотвращения одного дополнительного случая функциональной зависимости у этих пациентов составило 8. В этих исследованиях 19,5% пациентов достигли функциональной независимости, а 36,5% — способности к самостоятельной ходьбе. [26] Эти показатели ниже, чем ~50% частота функциональной независимости, наблюдавшаяся в более ранних исследованиях ЭВТ, которые включали пациентов с меньшим предполагаемым объемом ядра, что отражает тяжесть состояния при инсультах с большим ядром. Тем не менее, у пациентов, получавших ЭВТ, частота функциональной независимости была более чем в два раза выше по сравнению с пациентами, получавшими только максимальную медикаментозную терапию (7,5%). Из-за меньшей величины эффекта в контексте большого предполагаемого объема инфарктного ядра, где тяжесть основного состояния потенциально ограничивает эффект лечения, обсуждение с пациентом и/или семьей, когда это возможно, является необходимым для соотнесения преимуществ ЭВТ с ценностями, ожиданиями и пожеланиями пациентов и их семей.
2. В исследованиях DAWN [12] и DEFUSE-3 [13] использовалась селективная визуализация (предполагаемого объема ядра и ишемической пенумбры) для отбора пациентов на ЭВТ и установления пользы лечения после 6 часов от появления симптомов. Благодаря отбору пациентов с ограниченным предпо-

лагаемым объемом ядра и обширной пенумброй, эффект ЭВТ был выраженным: число больных, которых необходимо пролечить (NNT) для достижения функциональной независимости составило 2,8 в исследовании DAWN и 3,6 в исследовании DEFUSE-3. Эти рандомизированные данные были подкреплены мета-анализом индивидуальных данных пациентов AURORA [14], объединившим несколько рандомизированных исследований инсульта для оценки исходов у пациентов. Исследование AURORA продемонстрировало снижение инвалидизации через 90 дней (скорректированное кумулятивное отношение шансов (сOR) 2,54 [95% ДИ 1,83–3,54]; $p < 0,0001$) в пользу ЭВТ в расширенном временном окне от 6 до 24 часов. В исследовании не было отмечено признаков неоднородности лечебного эффекта между пациентами, отобранными в DAWN и DEFUSE-3 по критериям объемного несоответствия, и пациентами, отобранными в других включенных исследованиях (ESCAPE [1], RESILIENT [30], POSITIVE [31] и REVASCAT [2]), которые использовали различные критерии, включая 2 исследования (ESCAPE [1] и RESILIENT [30]), не требовавшие обязательной оценки объема перфузионного поражения на исходном этапе.

3. Из 6 недавно завершенных РКИ по инсультам с большим предполагаемым объемом инфарктного ядра, 3 исследования специально включали пациентов в расширенном окне 6–24 часа (ANGEL-ASPECTS [8], SELECT2 [7] и TESLA). Два из этих исследований (ANGEL-ASPECTS и SELECT2) продемонстрировали пользу ЭВТ для подходящих участников. Даже у пациентов со значительным объемом ядра, определенным по данным визуализации до лечения (ASPECTS 3–5), получавших ЭВТ, наблюдались лучшие функциональные исходы, чем в контрольной группе. В этих исследованиях критерии отбора по визуализации и включения варьировали, включая: оценку ASPECTS по КТ и МРТ; КТ-перфузию; МРТ-диффузию (DWI) с несоответствием FLAIR (как «тканевые часы»). Это позволяет предположить, что множество различных подходов к визуализации могут надежно выявлять подходящих кандидатов для ЭВТ. Пациенты с определенными характеристиками были либо исключены, либо недостаточно представлены в подтверждающих исследованиях, а именно: лица старше 80 лет; пациенты с почечной недостаточностью; пациенты с рефрактерной гипертензией (САД ≥ 185 мм рт. ст. или ДАД ≥ 110 мм рт. ст.); лица с сопутствующими психическими или соматическими заболеваниями, затрудняющими неврологическую оценку; пациенты с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни (< 3 месяцев). [7,8] Порог «выраженной гиподенсивности», выявленный в анализе исследования SELECT2 [25], указывает на то, что пациенты с предполагаемым объемом ядра ≥ 26 мл и гиподенсивностью ≤ 26 HU могут не получать функциональной пользы от ЭВТ и, напротив, подвергаться более высокому риску осложнений, таких как

отек головного мозга или необходимость декомпрессивной гемикраниэктомии. Клинически этот вывод подчеркивает важность тщательного отбора пациентов, на основе данных визуализации, побуждая клиницистов взвешивать эти повышенные риски в сравнении с потенциальными преимуществами вмешательства перед проведением ЭВТ в подобных случаях. Учитывая величину пользы в контексте инсультов с большим предполагаемым объемом инфарктного ядра, где тяжесть основного состояния потенциально ограничивает эффект лечения, обсуждение с пациентом и/или семьей, когда это возможно, является необходимым для соотнесения преимуществ ЭВТ с ценностями, ожиданиями и пожеланиями пациентов и их семей.

4. Только одно клиническое исследование, LASTE [9], систематически включало пациентов с оценкой по шкале ASPECTS 0–2. В общей сложности 181 пациент, соответствующий критериям ASPECTS 0–2, был отобран преимущественно с использованием МРТ-диффузии (DWI) в течение 6,5 часов — метода, обладающего более высокой чувствительностью к ранним ишемическим изменениям, чем КТ [32,33]. Эта более высокая чувствительность может создавать смещение в сторону выявления спасаемой ткани, потенциально приводя к улучшенным исходам. Остальные пациенты с ASPECTS 0–2 в других положительных исследованиях по ЭВТ обычно включались вне протокола после верификации данных центральной лабораторией и составляли приблизительно 7% от общей популяции исследования [8,10,11]. Важно отметить, что исследование LASTE [9] исключало: пациентов ≥ 80 лет; лиц с выраженной извитостью сосудов головы и шеи; пациентов с сопутствующими психическими или соматическими заболеваниями, затрудняющими неврологическую оценку; пациентов с судорогами в дебюте инсульта, препятствующими точной оценке по шкале NIHSS; пациентов с сильным подозрением на интракраниальный стеноз; пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни < 6 месяцев. В популяции, изученной в LASTE, 13,3% пациентов достигли функциональной независимости через 90 дней после ЭВТ, тогда как в группе медикаментозного лечения этот показатель составил лишь 7,5%. Учитывая величину пользы в контексте инсультов с очень большим предполагаемым объемом инфарктного ядра, где тяжесть основного состояния ограничивает потенциальный эффект лечения, обсуждение с пациентом и/или семьей, когда это возможно, является необходимым для соотнесения преимуществ ЭВТ с ценностями, ожиданиями и пожеланиями пациентов и их семей.
5. Из основополагающих РКИ по ЭВТ 2015 года [1–6] только исследование MR CLEAN [6] включало пациентов с доинсультным баллом по шкале mRS ≥ 2 (n=45). Последующий мета-анализ HERMES, объединивший данные 7 РКИ (n=1764), включая 199 участников с доинсультным mRS 1–2, продемонстрировал значимое преимущество ЭВТ в этой подгруппе (сOR, 2.08 [95% ДИ;

- 1.22–3.55]) [15]. Хотя у этих пациентов исходы были несколько хуже по сравнению с пациентами с доинсультным mRS 0, ЭВТ все же обеспечивала значимые улучшения относительно консервативной терапии. Отдельный мета-анализ рандомизированных и наблюдательных исследований аналогично показал, что лица с легкой исходной инвалидизацией (mRS 2) достигают лучших исходов при ЭВТ, чем при консервативной терапии [16]. Доинсультная инвалидизация не влияет на вероятность развития симптоматического внутричерепного кровоизлияния или успешной реперфузии [15,16].
6. Завершенных РКИ, оценивающих пациентов с умеренной доинсультной инвалидизацией (балл по шкале mRS 3–4), не существует [17,18]. В целом, частота благоприятных исходов у пациентов с доинсультной инвалидизацией >2 баллов ниже по сравнению с пациентами с доинсультным mRS 0–2 [17,18]. Тем не менее, в одном нерандомизированном проспективном когортном исследовании и других ретроспективных исследованиях от 20% до 30% пациентов возвращались к исходному доинсультному уровню по шкале mRS, что может оправдывать проведение ЭВТ [17,18]. Ретроспективные когортные исследования, сравнивавшие ЭВТ с медикаментозной терапией у пациентов с доинсультным mRS 3–5, показали, что реваскуляризация с помощью ЭВТ улучшала шансы достижения благоприятных исходов через 90 дней [19,20]. Анализ Чешского национального регистра, включивший 1712 пациентов с доинсультным mRS 3–5, продемонстрировал, что: Эти пациенты реже получали ЭВТ; У них были более длительные сроки начала лечения; Они имели худшие исходы по сравнению с пациентами с mRS 0–2. Тем не менее, ЭВТ улучшала исходы у пациентов с доинсультной инвалидизацией, и 32% из них вернулись к своему доинсультному статусу [18]. Итальянский регистр ЭВТ (2025, n=11 888) показал, что частота сохранения исходного mRS после ЭВТ сопоставима между группами mRS 3–4 и mRS 0–2 (23,3% vs 22,1%, $p=0,556$), однако смертность в группе mRS 3–4 значимо выше (37,1% vs 18,4%, $p<0,001$). Анализ регистров CLEAR и RESCUE-Japan (2025, n=554) продемонстрировал, что в окне 6–24 часов ЭВТ ассоциирована с более высокой вероятностью возврата к исходному mRS по сравнению с медикаментозной терапией (скорректированное ОШ 3,96 [95% ДИ 1,78–8,79]). Исследование GSR-ET (2025, n=605) у пациентов с ASPECTS ≤ 5 показало, что возврат к исходному mRS у пациентов с mRS 3–5 достигается в 14,0% случаев, причем предикторами эффективного ЭВТ являются молодой возраст и более высокий ASPECTS. Исследование TESTED (активный набор) — первое проспективное РКИ, сравнивающее ЭВТ с медикаментозной терапией у пациентов с mRS 3–4.
 7. Пациенты с изолированными окклюзиями сегмента M2 составляют приблизительно 20% от всех случаев окклюзии крупных сосудов [21]. Объединенный

мета-анализ HERMES [22], включающей 7 РКИ [22,34], ЭВТ было благоприятным у пациентов с окклюзиями M2 (скорректированное ОШ 2,39 [95% ДИ 1,08–5,28]; $p=0,03$) для достижения оценки по mRS 0–2 через 90 дней (58,2% в группе ЭВТ против 39,7% в контрольной группе). Лечебный эффект был более выраженным при окклюзиях доминантного сегмента M2 СМА [22]. Доминантным определяется сегмент M2, кровоснабжающий 50% или более территории СМА. Это не относится к доминантности левого/правого полушария. Анализ проспективного регистра MR CLEAN [35] показал, что исходы и частота осложнений были схожи между окклюзиями M1 и M2 ($n=1003$; 244 с окклюзиями M2), при отсутствии значимых эффектов взаимодействия в каких-либо подгруппах (доминантная ветвь M2 или недоминантная ветвь M2, правая сторона против левой) [35]. В другом объединенном анализе на уровне пациентов, включавшем 3 РКИ и 2 проспективных исследования пациентов с окклюзией M2, ЭВТ ассоциировалось с улучшением функциональной независимости по сравнению с медикаментозным лечением (68,3% против 61,6%; скорректированное ОШ 2,42 [95% ДИ 1,25–4,67]; $p=0,008$) [21]. Эта ассоциация наблюдалась преимущественно у пациентов с профилем несоответствия и у пациентов с более высокой тяжестью инсульта [21]. В недавнем многоцентровом проспективном рандомизированном открытом параллельном исследовании по определению эффективности и безопасности ЭВТ у пациентов с ишемическим инсультом и симптоматическими острыми окклюзиями интракраниальных сосудов среднего калибра (исследование ESCAPE-MeVO) [23], из 530 включенных пациентов у 122 были проксимальные окклюзии сегмента M2, определяемые как «сегмент СМА проксимальнее точки, расположенной на 1 см дистальнее бифуркации СМА». В целом, это исследование не показало пользы ЭВТ во всех включенных группах. Для проксимальных M2 СМА отношение рисков составило 0,9 (95% ДИ, 0,6–1,33). Однако исследование имеет ряд ограничений, которые сужают возможность обобщения данных: ESCAPE-MeVO не учитывало фактор доминантности, кодоминантности или недоминантности проксимальных сегментов M2 [23]. Временные показатели рабочих процессов были более длительными, чем в предыдущих исследованиях [4,5]. В исследование в целом включались пациенты с менее тяжелой симптоматикой на момент поступления: медиана NIHSS составила 8 баллов по сравнению с медианой NIHSS 15 баллов в предыдущем мета-анализе, где была продемонстрирована польза [5,6,10]. Также наблюдался недостаток данных по скринингу случаев, что ограничивает информацию о пациентах, которые могли быть отобраны для лечения вне рамок исследования [23].

8. Окклюзии сосудов среднего или дистального калибра передней, средней или задней мозговых артерий являются причиной 25–40% всех случаев ОИИ [36]. Данные поражения могут приводить к инвалидизации, однако они более



склонны к спонтанной реканализации или реканализации на фоне в/в ТЛТ. Кроме того, доступ к дистальному сосудистому руслу сопряжен с повышенным риском вмешательства. Два недавних РКИ, ESCAPE-MeVO [23] и DISTAL [24], не показали преимущества ЭВТ перед оптимальной медикаментозной терапией. Данные исследования ESCAPE-MeVO свидетельствуют о том, что временные показатели рабочих процессов в рамках исследования были более длительными, чем в предыдущих исследованиях по окклюзии крупных сосудов: медиана времени от начала симптомов до реканализации составила 359 минут по сравнению с 241 минутой в исследовании ESCAPE [23,37]. Дальнейшие исследования, направленные на изучение влияния сокращения этой временной задержки, применения техники прямой аспирации, новых устройств для ЭВТ или подходов с использованием внутриартериального тромболиза на исходы, будут иметь фундаментальное значение для оценки роли ЭВТ при окклюзиях сосудов среднего и дистального калибра. Исследование DISTAL включало пациентов с окклюзиями дистальных вертикальных или инсульлярных сегментов (недоминантной или кодоминантной ветви M2 CMA), дистальных отделов передней мозговой артерии (ПМА) (сегменты А2, А3) и задней мозговой артерии (ЗМА) (сегменты Р1, Р2, Р3). Данное исследование не продемонстрировало пользы ЭВТ по сравнению с медикаментозной терапией у этих пациентов [24].

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Необходимы будущие исследования для оценки и подтверждения прогностической ценности ишемического ядра, определяемого по конкретным объемам и степеням гиподенсивности на КТ или ограничения диффузии на МРТ (DWI), с целью уточнения отбора пациентов с ASPECTS <6 для проведения ЭВТ [25,38].
- Также необходимы дальнейшие исследования исходов, связанных с качеством жизни, и анализа затрат-эффективности ЭВТ для пациентов с низким ASPECTS.
- Требуется дальнейшее изучение эффективности ЭВТ при окклюзиях сосудов среднего калибра, проводимого в условиях более быстрых рабочих процессов, с использованием различных техник (аспирация первым проходом, внутриартериальный тромболизис или новые устройства) у пациентов с более выраженным неврологическим дефицитом на момент поступления.
- Разработка и оценка новых техник ЭВТ, предназначенных для сосудов среднего и дистального калибра, также требуют дальнейших исследований.
- Роль ЭВТ у пациентов с умеренной доинсультной инвалидизацией (mRS 3–4) и у пациентов с низкими баллами по шкале NIHSS на момент поступления требует изучения в будущих РКИ [39–41].

4.7.3. Эндovasкулярное вмешательство при инсульте в бассейне задней мозговой артерии

Рекомендации по эндovasкулярной тромбэктомии при инсульте в бассейне ЗМА		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
I	A	1. У пациентов с ОИИ вследствие окклюзии базилярной артерии, исходным баллом по шкале mRS 0–1, оценкой по шкале NIHSS ≥ 10 на момент поступления и PC-ASPECTS ≥ 6 (умеренные ишемические изменения), проведение ЭВТ в течение 24 часов от появления симптомов рекомендуется для достижения лучшего функционального исхода и снижения смертности [1,2].
2b	B-R	2. У пациентов с ОИИ вследствие окклюзии базилярной артерии, исходным баллом по шкале mRS 0–1, оценкой по шкале NIHSS 6–9 на момент поступления и PC-ASPECTS ≥ 6 (умеренные ишемические изменения), эффективность ЭВТ в течение 24 часов с целью улучшения функциональных исходов и снижения смертности является окончательно не установленной [3–5].

Краткий обзор

ЭВТ утвердилось в качестве стандарта лечения для достижения оптимального функционального исхода у пациентов с ОИИ в бассейне передней циркуляции. В последнее время несколько РКИ изучали исходы ЭВТ в бассейне задней циркуляции, в частности, при острых окклюзиях базилярной артерии. Более ранние РКИ, проведенные в Китае (BEST) и международное исследование (BASICS), продемонстрировали статистически незначимую тенденцию к пользе ЭВТ при острых окклюзиях базилярной артерии, но не смогли доказать превосходство над оптимальной медикаментозной терапией [4,6,7]. В этих исследованиях были отмечены длительные непоследовательные периоды набора пациентов, а также высокая частота перекрестного перехода и лечения вне рамок исследования. Два последующих китайских РКИ, ATTENTION и BAOCHE, продемонстрировали значительное преимущество и превосходство ЭВТ над оптимальной медикаментозной терапией у пациентов с острыми окклюзиями базилярной артерии в течение 12 и 24 часов от появления симптомов соответственно [1,8]. Важно отметить, что вышеупомянутые исследования проводились в Китае, где распространенность интракраниального атеросклеротического заболевания в качестве причинного механизма инсульта, как сообщается, достигает 50% у лиц азиатского происхождения [9]. Дополнительная информация представлена на **Рисунке 3**, описывающем тактику ведения пациентов с ОИИ при определении показаний к ЭВТ.

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. В исследовании ATTENTION 340 пациентов с острой окклюзией базилярной артерии в течение 12 часов от появления симптомов были проспективно рандомизированы в группы ЭВТ или оптимальной медикаментозной терапии.

Исследование показало статистически значимое двукратное преимущество в функциональном исходе через 90 дней в группе ЭВТ по сравнению с группой медикаментозного лечения (46% против 23%) [1]. Хотя частота симптоматических внутричерепных кровоизлияний составила 5% в группе ЭВТ и 0% в группе медикаментозной терапии, эта тенденция не достигла статистической значимости. Аналогично, исследование BAOCHE продемонстрировало, что у 217 пациентов с окклюзией базилярной артерии в течение 24 часов от появления симптомов оценка по шкале mRS 0–3 была достигнута у 46% в группе ЭВТ по сравнению с 24% в группе медикаментозного лечения, что достигло статистической значимости [8]. Исследование было досрочно прекращено в связи с явным превосходством ЭВТ по результатам промежуточного анализа. Рентгенологические критерии включения включали оценку по шкале ASPECTS для задней циркуляции (PC-ASPECTS) ≥ 6 . Аналогично передней циркуляции, PC-ASPECTS представляет собой 10-балльную шкалу, где баллы вычитаются за поражение каждой области:

- Варолиев мост и средний мозг — 2 балла каждый (вне зависимости от латерализации или протяженности ишемических изменений);
- Талямусы (зрительные бугры) — 1 балл каждый;
- Затылочные доли — 1 балл каждая;
- Полушария мозжечка — 1 балл каждое (**Рисунок 2**) [2].

2. В связи с низким уровнем включения пациентов в РКИ BAOCHE, после 61-го пациента исследователи расширили критерии включения, допустив пациентов с оценкой по шкале NIHSS ≥ 6 [8]. Данные для пациентов с тяжестью инсульта 6–9 баллов по NIHSS ограничены, поскольку рандомизацию прошли только 17 таких пациентов, из которых лишь 6 получили ЭВТ. Все пациенты, пролеченные ЭВТ, достигли благоприятного исхода, определенного протоколом (mRS 0–3), в то время, как только 6 из 11 пациентов в группе медикаментозного лечения показали аналогичные результаты [8]. В целом, исследование продемонстрировало, что у включенных пациентов, соответствовавших рентгенологическим критериям (PC-ASPECTS ≥ 6 без индекса мост-средний мозг ≥ 3 , указывающего на обширный инфаркт ствола), ЭВТ показало статистически значимое преимущество по сравнению с группой медикаментозного лечения (mRS 0–3 достигнута у 46% в группе ЭВТ против 24% в группе медикаментозного лечения) [8]. Мета-анализ четырех РКИ (BEST, BASICS, ATTENTION и BAOCHE) показал, что медиана NIHSS составляла ~20 баллов; тем не менее, могут существовать различия в функциональных исходах у пациентов с окклюзией базилярной артерии, поступающих с низким исходным NIHSS с последующим неврологическим ухудшением, по сравнению с паци-

ентами с высоким NIHSS с самого начала [5]. Таким образом, будущие исследования ЭВТ у пациентов с исходной оценкой тяжести инсульта по шкале NIHSS 6–9 баллов являются необходимыми.

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Необходимы будущие исследования по изучению роли ЭВТ в улучшении исходов у пациентов при окклюзиях позвоночных артерий и задней мозговой артерии.
- Отсутствуют исследования, касающиеся предпочтительной эндоваскулярной техники для достижения оптимальных исходов у пациентов с ишемическими инсультами в базилярном бассейне.
- Требуются будущие исследования для изучения роли ЭВТ у пациентов с окклюзиями базилярной артерии и низкими баллами по шкале NIHSS (определяемыми как NIHSS <10).
- Существует недостаток доказательств относительно роли ЭВТ при окклюзиях базилярной артерии и низких значениях PC-ASPECTS (<6).

4.7.4. Эндоваскулярные методы

Рекомендации по эндоваскулярным методам		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
Общие методики тромбэктомии		
I	A	1. У пациентов с ОИИ вследствие окклюзии крупного сосуда проведение ЭВТ с использованием стент-ретриверов, контактной аспирации или комбинированных методик рекомендуется для достижения быстрой и адекватной реперфузии [1–4].
I	A	2. У пациентов с ОИИ, подвергающихся ЭВТ, достижение реперфузии по расширенной шкале TICI 2b/2c/3 рекомендуется как можно раньше в пределах терапевтического окна для получения максимального функционального эффекта через 90 дней [1,5,6].
I	B-R	3. У пациентов с ОИИ, подвергающихся ЭВТ, рекомендуется проведение как общей анестезии, так и процедурной седации для обеспечения выполнения ЭВТ [7–9].
2b	B-NR	4. У пациентов с ОИИ, подвергающихся ЭВТ, применение проксимального баллонного направляющего катетера для улучшения исходов остается неопределенным [10–12].
3: нет преимуществ	A	5. У пациентов с ОИИ вследствие окклюзии средних или дистальных сосудов передней, средней (не доминантной или кодоминантной ветви M2, M3) или задней мозговой артерии проведение ЭВТ с использованием стент-ретриверов не приносит пользы в отношении улучшения функциональных исходов [13,14].
Вспомогательные методы тромбэктомии		
2b	B-NR	6. У пациентов с ОИИ и тандемными окклюзиями экстракраниального и интракраниального отделов в бассейне передней циркуляции, подвергающихся ЭВТ, одномоментное лечение обоих поражений, включая экстренное стентирование экстракраниального отдела, может быть целесообразным для достижения более высокого благоприятного функционального исхода [5,15–18].

2b	B-NR	7. У пациентов с ОИИ в условиях неэффективной ЭВТ применение спасительной внутричерепной баллонной ангиопластики и/или стентирования для улучшения функционального исхода остается неопределенным [19–21].
2b	B-NR	8. У пациентов с ОИИ, достигших полной или почти полной реперфузии после ЭВТ (mTICI 2b и выше), проведение дополнительной внутриартериальной тромболитической терапии урокиназой, алтеплазой или теноктеплазой может быть целесообразным для улучшения церебральной перфузии и функционального исхода через 90 дней [22–25].
3: нет преимуществ	B-R	9. У пациентов с ОИИ вследствие окклюзии крупного сосуда предоперационное введение тирофибана перед ЭВТ не является полезным для улучшения функционального исхода через 90 дней [26,27].

Краткий обзор

Несколько РКИ, таких как COMPASS, ASTER и ASTER 2, изучали контактную аспирацию в качестве терапии первой линии в сравнении со стент-ретриверами и комбинированными техниками и не выявили статистически значимых различий в частоте адекватной и успешной реперфузии [1–3]. Ангиографические результаты по расширенной шкале TICI 2b/2c/3 рекомендуются для достижения максимального функционального эффекта [6]. Общая анестезия и процедурная седация при ЭВТ демонстрируют сопоставимые функциональные исходы и перипроцедуральные осложнения согласно недавнему РКИ [7]. Однако в расширенном терапевтическом окне (6–24 часа) имеющихся данных на сегодняшний день недостаточно. Применение баллонных направляющих катетеров при выполнении ЭВТ имеет неопределенное влияние на функциональный исход в связи с противоречивостью данных. При тандемных поражениях передней циркуляции систематический обзор наблюдательных исследований показал, что экстренное стентирование сонной артерии имеет некоторое функциональное преимущество перед отказом от стентирования, несмотря на более высокую частоту внутричерепных кровоизлияний [17]. В условиях неэффективного ЭВТ (определяемого как достижение eTICI 0–2a) роль спасительной внутричерепной баллонной ангиопластики и/или стентирования для улучшения функционального исхода остается неопределенной. Несколько систематических обзоров, мета-анализов и крупных наблюдательных когорт продемонстрировали общую благоприятную тенденцию в отношении оценки по шкале mRS через 90 дней. Однако недавнее РКИ, проведенное в Китае с участием почти 350 пациентов, не смогло подтвердить пользу этих спасительных методик [28]. Полезность применения адьювантных внутриартериальных тромболитиков, а именно урокиназы и теноктеплазы, после успешной ЭВТ остается неопределенной, поскольку данные четырех крупных РКИ противоречивы [22–25]. Предоперационное внутривенное введение тирофибана не продемонстрировало функциональной пользы через 90 дней и ассоциировалось с более высокой частотой симптоматических кровоизлияний в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании, проведенном в Китае с участием почти 948 пациентов. В связи с этим не рекомендуется применение тирофибана перед проведением ЭВТ [26].

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. РКИ ASTER: В данном исследовании, включившем 381 пациента с ЭВТ при инсульте в бассейне передней циркуляции, аспирация в качестве терапии первой линии не продемонстрировала улучшения результатов реваскуляризации по сравнению со стент-ретриверами [1]. РКИ COMPASS: В исследовании, где 270 пациентов в 15 центрах были рандомизированы на группы аспирации или стент-ретриверов, были достигнуты схожие функциональные исходы через 90 дней [2]. РКИ ASTER 2: В этом исследовании с участием 408 пациентов комбинация контактной аспирации и стент-ретривера не показала превосходства над использованием только стент-ретривера [3]. Крупное международное многоцентровое ретроспективное исследование: Подтвердило, что контактная аспирация и стент-ретриверы имеют сопоставимые показатели реваскуляризации и функциональные исходы через 90 дней [4].
2. Хотя существуют различные шкалы реперфузии, модифицированная шкала TICI (mTICI) утвердилась в качестве предпочтительного инструмента оценки, обладающего доказанной прогностической ценностью в отношении клинических исходов [1]. В большинстве исследований порогом адекватной реперфузии считалась степень mTICI 2b/3. В исследовании HERMES успешная реперфузия mTICI 2b/3 была достигнута у 402 из 570 пациентов (71%) [5]. В последнее время модифицированная шкала TICI была расширена и теперь включает степень TICI 2c в рамках расширенной шкалы TICI (eTICI), что означает почти полную перфузию [6].
3. Недавние РКИ, включая AMETIS и анализ подгруппы DIRECT-MT, сравнивали общую анестезию с седацией в сознании при ЭВТ у пациентов с ОИИ вследствие окклюзии крупных сосудов и не выявили статистически значимых различий между двумя группами в отношении улучшения функционального исхода через 90 дней.
4. Несколько систематических обзоров, мета-анализов и множество исследований подтвердили процедурные преимущества и преимущества в реперфузии при использовании баллонных направляющих катетеров (БНК); наиболее крупный из недавних анализов, включивший 24 исследования и 8483 пациентов, показал улучшение функциональных исходов через 90 дней в группе БНК [11]. Однако анализ подгруппы исследования DAWN не выявил пользы в расширенном терапевтическом окне (6–24 часа) [12]. С тех пор рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование PROTECT-MT, проведенное в Китае с участием 329 пациентов, продемонстрировало худшие функциональные исходы при использовании БНК [10].
5. Исследования ESCAPE-MeVO и DISTAL изучали пользу ЭВТ у пациентов с окклюзиями средних или дистальных ветвей. Исследование ESCAPE-MeVO

включало пациентов в течение 12 часов от последнего известного благополучия, с оценкой по шкале NIHSS >5 или 3–5 при наличии инвалидизирующих симптомов, с окклюзиями сегментов M2, M3, A2, A3 или P2, P3 и наличием признаков спасаемой ткани по данным визуализации. Исследование DISTAL включало пациентов в течение 24 часов от последнего известного благополучия со сходной локализацией окклюзий, оценкой по шкале NIHSS ≥ 4 или ниже при наличии инвалидизирующих симптомов. Оба исследования допускали проведение в/в ТЛТ: 65% пациентов получили в/в ТЛТ в DISTAL и 58% — в ESCAPE-MeVO. Исходные значения NIHSS были в целом низкими, с медианами 6 и 7 баллов. Оба исследования не смогли продемонстрировать улучшения исходов при ЭВТ по сравнению с медикаментозной терапией в отношении достижения оценки по шкале mRS 0–1 через 90 дней (ЭВТ против медикаментозной терапии: 35% против 38% в DISTAL; 42% против 43% в ESCAPE-MeVO). В исследовании ESCAPE-MeVO при использовании стент-ретриверов в качестве первой попытки наблюдалось негативное влияние ЭВТ: смертность была значимо выше (ОР 1,82 [95% ДИ 1,06–3,12]), а также отмечалась более высокая частота кровоизлияний в группе ЭВТ. Эти данные свидетельствуют о том, что стент-ретриверы не следует рутинно предлагать пациентам, соответствующим критериям включения в эти два рандомизированных исследования [13,14].

6. Экстренная реваскуляризация при тандемных окклюзиях продемонстрировала преимущество ЭВТ перед только медикаментозной терапией. В мета-анализе HERMES тандемные окклюзии, подвергшиеся экстренному лечению, составили 122 из 1254 пациентов (отношение рисков, 1,81 [95% ДИ, 0,96–3,4]), а в исследовании THRACE — 24 из 196 пациентов (отношение рисков, 1,82 [95% ДИ, 0,55–6,07]; отношение рисков, 1,34 [95% ДИ, 0,87–2,07]) [5,15]. В исследовании HERMES наблюдалась гетерогенность в подходах к ЭВТ проксимальной экстракраниальной окклюзии (отсутствие реваскуляризации против ангиопластики против стентирования). В исследовании TITAN, ретроспективном анализе данных из почти 20 центров, включавшем 395 пациентов с ОИИ, вызванным тандемными поражениями и подвергшихся ЭВТ, mTICI 2b/3 была достигнута у 76,7% пациентов; через 90 дней 52,2% достигли оценки по шкале mRS 0–2 [16]. Недавно проведенный систематический обзор и мета-анализ 46 обсервационных исследований показал, что экстренное стентирование сонной артерии при тандемных окклюзиях ассоциировано с более высокими показателями благоприятных функциональных исходов, несмотря на более высокий риск ВЧК [17]. Международный опрос PICASSO, охвативший 220 врачей, продемонстрировал множество областей неопределенности в экстренном медикаментозном и эндоваскулярном лечении тандемных окклюзий сонных артерий [18].

7. РКИ ANGEL-REBOOT, проведенное в Китае с участием 348 пациентов, у которых после ЭВТ была достигнута реваскуляризация TICI 0–2а, не смогло продемонстрировать превосходство спасительной баллонной ангиопластики или стентирования (отсутствие улучшения по шкале mRS через 90 дней и более высокая частота осложнений) [19]. Однако существенным ограничением исследования было использование тирофибана офф-лейбл, что могло повлиять на результаты [19]. Несколько других мета-анализов нерандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали доказательства низкого уровня в пользу функционального улучшения. Совсем недавно проспективное многоцентровое наблюдательное международное когортное исследование RESCUE ICAS показало, что функциональная независимость через 90 дней была значительно выше в группе стентирования (42,2% против 28,4%) при отсутствии статистически значимых различий в геморрагических осложнениях [20]. Аналогично, недавний анализ многоцентровой ретроспективной объединенной когорты пациентов с окклюзией крупных сосудов в бассейне передней циркуляции (2015–2021 гг.) с применением подбора по показателю склонности продемонстрировал, что спасительное стентирование ассоциировалось с благоприятным сдвигом в общем распределении оценок по шкале mRS (скорректированное общее ОШ, 0,74 [95% ДИ, 0,60–0,91]; $P=0,006$) и отсутствием различий в 3-месячной смертности [21]. В целом, спасительная баллонная ангиопластика и/или стентирование могут рассматриваться при спасительной тромбэктомии; однако истинная польза в отношении функционального исхода и смертности остается неясной.
8. Исследование CHOICE — двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ, изучавшее внутриартериальное введение алтеплазы после успешного ЭВТ, — продемонстрировало благоприятные исходы по шкале mRS через 90 дней в группе введения алтеплазы без сопутствующего увеличения частоты ВЧК [22]. Однако исследование было досрочно прекращено из-за трудностей с поддержанием набора пациентов и доступностью плацебо-препаратов в период пандемии COVID-19. Временные критерии от момента последнего известного благополучия не добавлялись, поскольку включение основывалось на критериях принятия решения о проведении ЭВТ [22]. Совсем недавно три клинических исследования — POST-UK, ATTENTION-IA и POST-TNK — показали отсутствие пользы от адьювантного внутриартериального введения урокиназы и тенектеплазы после полной или почти полной реканализации [23–25]. Дозировки, использованные в исследованиях, составили: урокиназа — 100 000 МЕ, тенектеплаза — 0,0625 мг/кг (максимум 6,25 мг), в пределах 24 часов от появления симптомов. Следовательно, роль адьювантного внутриартериального тромболизиса после достижения реперфузии путем ЭВТ остается неопределенной.

9. В двойном, слепом плацебо-контролируемом РКИ RESCUE-VT, проведенном в 55 центрах Китая, введение внутривенного предоперационного тирофибана по сравнению с плацебо при окклюзии крупных сосудов перед ЭВТ не показало функциональной пользы через 90 дней [26]. Мета-анализ 7 РКИ, не специфичных для окклюзии крупных артерий, показал, что внутривенное введение тирофибана ассоциировалось с более высокими функциональными исходами через 90 дней и более низким баллом по NIHSS на 7-й день, но также и с более высокой частотой внутричерепных кровоизлияний [27]. Этот анализ включал исследования с несогласованными методологиями и варибельными протоколами введения тирофибана, некоторые из которых представляли собой 24-часовые инфузии.

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Необходимы будущие исследования в отношении методов реваскуляризации при ЭВТ у пациентов с ОИИ в бассейне задней циркуляции.
- Дополнительные доказательства требуются для оценки различий в функциональных исходах между результатами реваскуляризации mTICI 2b/2c/3, а также для определения того, оправдано ли дополнительное преимущество достижения степени TICI 3 по сравнению с 2c или 2b.
- Необходимы дальнейшие проспективные рандомизированные исследования для определения предпочтительного метода анестезии, обеспечивающего оптимальные функциональные исходы при ЭВТ в расширенном терапевтическом окне 6–24 часа.
- Требуются дополнительные исследовательские работы для изучения дополнительного окна для ЭВТ у популяции пациентов с давностью симптомов >24 часов.
- Формирующиеся доказательства позволят определить роль ЭВТ и рекомендуемые методики при окклюзиях сосудов среднего и дистального калибра.
- Польза ЭВТ в популяциях, недостаточно оцененных в этих двух исследованиях, остается не полностью охарактеризованной. В частности, сохраняется неопределенность в отношении популяции пациентов с более выраженным инсультным дефицитом (т.е. с более высокими баллами по шкале NIHSS, чем в вышеуказанных исследованиях) или у которых тромболизис не проводился, поскольку эта подгруппа составляла меньшинство популяции в данных исследованиях.
- Остаются открытыми вопросы об оптимальных устройствах и методиках, применяемых при лечении окклюзий средних и дистальных сосудов. Вышеупомянутые исследования в значительной степени опирались на стент-ретри-

веры, и будущие работы могут быть направлены на изучение лечебного эффекта, ассоциированного с альтернативными подходами, включая аспирацию через катетер.

- Номенклатура и категоризация интракраниальных паттернов ветвления остаются неопределенными. Учитывая предыдущие данные, подтверждающие пользу лечения при проксимальных, более крупных окклюзиях сегмента M2, необходимо дальнейшее уточнение различий между теми типами окклюзий M2, которые получают пользу от эндоваскулярной реперфузии, и теми, которые ее не получают.

4.7.5. Эндоваскулярная тромбэктомия у детей

Рекомендации по эндоваскулярной тромбэктомии у детей		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
2a	B-NR	1. У детей в возрасте ≥ 6 лет с острыми неврологическими симптомами и ишемическим инсультом вследствие окклюзии крупного сосуда, поступивших в течение 6 часов от появления симптомов, проведение ЭВТ может быть эффективным, если оно выполняется опытными нейроинтервенционистами, для улучшения функциональных исходов. [1–4]
2a	B-NR	2. У детей в возрасте ≥ 6 лет с острыми неврологическими симптомами и ишемическим инсультом вследствие окклюзии крупного сосуда в период от 6 до 24 часов от появления симптомов и с наличием потенциально спасаемой ткани головного мозга проведение ЭВТ может быть эффективным для улучшения функциональных исходов [1–3].
2b	B-NR	3. У детей в возрасте от 28 дней до 6 лет с острыми неврологическими симптомами, включая впервые возникший судорожный приступ, и ишемическим инсультом вследствие окклюзии крупного сосуда, поступивших в течение 24 часов от появления симптомов и имеющих потенциально спасаемую ткань головного мозга, проведение ЭВТ нейроинтервенционистами, имеющими опыт работы с педиатрическими пациентами, может быть целесообразным для улучшения функциональных исходов [1–3].

Краткий обзор

Острый ишемический инсульт является высоко значимой причиной повреждения головного мозга у педиатрических пациентов, которая ассоциирована с повышенными показателями долгосрочных последствий [5]. Представленные здесь рекомендации по лечению острейшего периода педиатрического ОИИ основаны на обновленной литературе, опубликованной после выхода предыдущих руководств, а также на обзорах экспертного консенсуса [1–3]. Хотя в этой популяции не было завершено ни одного РКИ, существуют доказательства умеренного качества, включая мета-анализы таких исследований, и экспертный консенсус относительно важности рассмотрения возможности вмешательств в острейшем периоде инсульта у педиатрических пациентов. Разработка данных рекомендаций предназначена для центров, имеющих опыт ведения педиатрических пациентов, и для интервенционистов, обладающих



опытом проведения ЭВТ у детей. (На **Рисунке 3** описана тактика ведения пациентов с ОИИ при определении показаний к ЭВТ.)

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Ввиду отсутствия данных рандомизированных исследований, проведение которых, вероятно, неосуществимо [6], несколько хорошо спланированных ретроспективных исследований [2,7] и мета-анализ этих исследований [4] продемонстрировали безопасность ЭВТ у детей с артериальным ишемическим инсультом. Кроме того, недавние данные популяционного исследования показали, что у большинства детей с инсультом вследствие окклюзии крупного сосуда наблюдается умеренная или тяжелая инвалидизация либо смерть через 3 месяца и в долгосрочной перспективе [8]. Наконец, крупное проспективное многоцентровое регистровое исследование Save ChildS Pro [1] продемонстрировало, что ЭВТ у детей с окклюзией крупного сосуда приводит к лучшим функциональным исходам, чем только медикаментозная терапия, особенно у детей в возрасте ≥ 6 лет, поступающих в течение 6 часов после появления симптомов и с оценкой по педиатрической шкале NIHSS (PedNIHSS) ≥ 6 баллов. Обоснование возрастного порога в 6 лет для рекомендаций по ЭВТ у детей основано на популяции, включенной в ретроспективное многоцентровое исследование Save ChildS [2], и анатомических исследованиях, оценивавших калибр сосудистого доступа и церебральных сосудов у педиатрических пациентов разных возрастных групп [9]. В этом исследовании оценка по шкале mRS при выписке была выше у детей в возрасте от 0 до 6 лет (3,5; межквартильный диапазон [IQR], 1,0–5,1), чем во всей когорте исследования, включавшей все возрастные группы (mRS, 1,0; IQR, 0,2–2,0). Результаты исследования Save ChildS, вероятно, отражают меньший калибр сосудов у детей младше 6 лет, что требует еще более квалифицированных нейроинтервенционистов с опытом работы с педиатрическими пациентами по сравнению с детьми старше 6 лет, у которых интракраниальные сосуды достигают размеров, близких к размерам сосудов взрослых [9].
2. У детей было показано, что перфузионная визуализация выполнима, однако пороговые значения для определения пенумбры и «ядра» могут отличаться от таковых у взрослых и на данный момент не установлены [10]. Тем не менее, результаты проспективного многоцентрового регистрового исследования Save ChildS Pro [1] и хорошо спланированного исследования «случай-контроль» с подбором пар [3], которые включали пациентов в период от 6 до 24 часов с момента появления симптомов, позволяют предположить, что ЭВТ ассоциируется с лучшими исходами по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией при наличии несоответствия между клиническим дефицитом и объемом инфаркта [1,3].

3. Для детей младше 6 лет ведутся дискуссии о том, можно ли безопасно выполнять ЭВТ. Тем не менее, существуют некоторые данные наблюдательных исследований, позволяющие предположить, что дети в возрасте от 28 дней до 6 лет могут получить пользу от ЭВТ при условии адекватного отбора и осторожного выполнения процедуры опытными нейроинтервенционистами [1–3,11]. Для новорожденных (<28 дней) существуют отдельные описания случаев ЭВТ, но отсутствуют систематические доказательства потенциальной эффективности или вреда методов реканализационной терапии в острейшем периоде.

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Всесторонние регистры педиатрических пациентов, получавших лечение по поводу ОИИ с использованием методов острейшего периода, должны вестись центрами, предоставляющими эти услуги, и изучаться с применением строгих методологий посредством совместных усилий этих учреждений. Будущие исследования также должны рассматривать возможность включения детей в исследования по ЭВТ. Значительные пробелы в знаниях включают, среди прочего, установление пороговых значений перфузионных параметров у детей для отбора на лечение в острейшем периоде и определение критериев отбора для лечения детей самого младшего возраста (<2 лет) и новорожденных, а также детей с артериопатическими этиологиями, такими как очаговая церебральная артериопатия.
- Программы медицинского образования, направленные на улучшение знаний и навыков по раннему распознаванию ОИИ у педиатрических пациентов, должны быть включены в программы (клинические пути) по педиатрическому инсульту и систематически оцениваться.

4.8. Антиагрегантная терапия

Рекомендации по антиагрегантной терапии		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
Общие принципы ранней антиагрегантной терапии		
I	A	1. У пациентов с ОИИ рекомендуется назначение аспирина в течение 48 часов от начала инсульта для снижения риска смерти и инвалидизации [1–3].
2b	B-NR	2. У пациентов с ОИИ, получавших в/в ТЛТ, риск применения антиагрегантной терапии в первые 24 часа после в/в ТЛТ (с ЭВТ или без нее) является неопределенным. Применение может быть рассмотрено при наличии сопутствующих состояний, при которых такая терапия, проводимая в отсутствие в/в ТЛТ, как известно, приносит существенную пользу, или, когда отсрочка такой терапии создает существенный риск.
2b	B-R	3. У пациентов с ОИИ эффективность внутривенного введения тирофибана для улучшения клинических исходов является окончательно не установленной [4,5].

3: вред	B-R	4. У пациентов с ОИИ не рекомендуется внутривенное введение абциксимаба (ингибитор гликопротеина IIb-IIIa) в связи с повышенным риском геморрагических осложнений [6,7].
Ранняя вторичная профилактика		
I	A	5. У пациентов с некардиоэмболическим ОИИ или ТИА показана антиагрегантная терапия в предпочтении перед пероральной антикоагулянтной терапией для снижения риска повторного ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых событий при минимизации риска кровотечений [8,9].
I	C-EO	6. У пациентов с некардиоэмболическим ОИИ или ТИА выбор антиагрегантного препарата для ранней вторичной профилактики инсульта должен быть индивидуализирован на основе профиля факторов риска пациента, стоимости, переносимости, относительной известной эффективности препаратов и других клинических характеристик.
2a	B-R	7. У пациентов с ОИИ и экстракраниальной диссекцией сонной или позвоночной артерии антиагрегантная, либо антикоагулянтная терапия в течение как минимум 3 месяцев является целесообразной для профилактики повторного инсульта [10–12].
2b	B-NR	8. Для пациентов, уже принимавших аспирин на момент развития некардиоэмболического ишемического инсульта или ТИА, эффективность увеличения дозы аспирина или перехода на другой антиагрегантный препарат окончательно не установлена [13,14].
3: нет преимуществ	B-R	9. У пациентов с малым (оценка по шкале NIHSS ≤ 3) некардиоэмболическим ОИИ или ТИА высокого риска (оценка по шкале ABCD ² ≥ 4) не рекомендуется назначение тикагрелора вместо аспирина для снижения комбинированной конечной точки, включающей инсульт, инфаркт миокарда или смерть [15].
3: вред	B-R	10. У пациентов с некардиоэмболическим ишемическим инсультом тройная антиагрегантная терапия (аспирин, клопидогрел и дипиридабол) для вторичной профилактики инсульта не показана из-за повышенного риска кровотечений [16].
3: вред	B-NR	11. У пациентов с ишемическим инсультом и ФП без активной ишемической болезни сердца или недавно установленного внутрисосудистого стента рутинное добавление антиагрегантной терапии к пероральной антикоагуляции потенциально вредно из-за повышенного риска кровотечений и не рекомендуется [17,18].
Двойная антиагрегантная терапия при мало ОИИ и ТИА высокого риска		
I	A	12. У пациентов с малым (оценка по шкале NIHSS ≤ 3) некардиоэмболическим ОИИ или ТИА высокого риска (оценка по шкале ABCD ² ≥ 4), которые не получали в/в ТЛТ, должна быть рано начата (в течение 24 часов после появления симптомов) двойная антиагрегантная терапия (аспирин и клопидогрел с нагрузочной дозой клопидогрела) и продолжена в течение 21 дня с последующим переходом на монотерапию для снижения 90-дневного риска повторного ишемического инсульта [19–25].
2b	B-R	13. У пациентов с недавним (<24 часов) малым (оценка по шкале NIHSS ≤ 5) некардиоэмболическим ОИИ или ТИА высокого риска (оценка по шкале ABCD ² ≥ 6 или симптоматическим интракраниальным или экстракраниальным стенозом $\geq 50\%$, который мог бы объяснить ТИА), которые не получали в/в ТЛТ, может рассматриваться двойная антиагрегантная терапия тикагрелором (включая нагрузочную дозу) в сочетании с аспирином в течение 30 дней для снижения риска повторного инсульта в течение 30 дней [26].
2a	B-R	14. У пациентов с малым (оценка по шкале NIHSS ≤ 5) некардиоэмболическим ОИИ или ТИА высокого риска (оценка по шкале ABCD ² ≥ 4) в период от 24 до 72 часов от начала инсульта, либо с оценкой по шкале NIHSS от 4 до 5 в течение 24 часов от начала, которые не получали в/в ТЛТ, с предполагаемой атеросклеротической причиной (стеноз $\geq 50\%$ интракраниальной или экстракраниальной артерии, который, вероятно, объясняет клиническую картину, или острые новые инфаркты на визуализации предположительно атеротромботического генеза), проведение двойной антиагрегантной терапии (клопидогрел и

		аспирин) в течение 21 дня с последующим переходом на монотерапию является целесообразным для снижения 90-дневного риска повторного инсульта [27].
2b	B-R	15. У пациентов с малым (оценка по шкале NIHSS ≤ 3) некардиоэмболическим ОИИ или ТИА высокого риска (оценка по шкале ABCD ² ≥ 4) в течение 24 часов после появления симптомов, которые не получали в/в ТЛТ и являются носителями аллеля потери функции CYP2C19, проведение двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) тикагрелором и аспирином в течение 21 дня (с последующим переходом на монотерапию тикагрелором) может быть целесообразным в предпочтении перед ДААТ с клопидогрелом и аспирином для снижения 90-дневного риска повторного инсульта [28].
Антиагрегантная терапия при в/в ТЛТ		
3: вред	B-R	16. У пациентов с ОИИ, которые в остальном подходят для проведения в/в ТЛТ или ЭВТ, не рекомендуется назначение аспирина в качестве замещающего метода лечения острого инсульта для улучшения исходов пациентов.
3: вред	B-R	17. У пациентов с ОИИ, подходящих для в/в ТЛТ, не следует назначать внутривенный аспирин одновременно или в течение 90 минут после начала в/в ТЛТ из-за риска кровоизлияния.
3: нет преимуществ	B-R	18. У пациентов с ОИИ, получивших в/в ТЛТ в течение 3 часов после появления симптомов, адъювантное лечение внутривенным эптифибатином не рекомендуется для снижения инвалидизации через 3 месяца [29, 30].

Краткий обзор

Пациентам с некардиоэмболическим ОИИ должна быть назначена антиагрегантная терапия для профилактики повторного инсульта. Применение тройной терапии (аспирин, клопидогрел и дипиридамо́л) или антикоагулянтов не связано с клинической пользой и увеличивает риск кровотечений. Для пациентов с малым ОИИ или ТИА высокого риска было доказано, что краткосрочная (21–90 дней) двойная антиагрегантная терапия (ДААТ) с последующим переходом на монотерапию является полезной для снижения риска раннего повторного инсульта, если она начата вскоре после инсульта (в течение 24 часов) и с нагрузочной дозой клопидогрела (300 или 600 мг). Продолжение ДААТ более 90 дней не приносит пользы для снижения риска повторного инсульта и ассоциировано с повышенным риском кровотечений [31]. Подход к лечению с применением ДААТ при ОИИ, основанный на доказательствах клинических исследований, обобщен на **Рисунке 4** и в **Таблице 8**.

Назначение антиагрегантной терапии в первые 24 часа после в/в ТЛТ у пациентов с ОИИ остается темой текущих исследований. Современные руководства рекомендуют воздерживаться от раннего применения антиагрегантов после в/в ТЛТ из-за опасений повышенного геморрагического риска. Однако появляющиеся данные свидетельствуют о том, что в определенных клинических сценариях ранняя антиагрегантная терапия может быть полезной без значительного повышения риска внутричерепного кровоизлияния. Учитывая эти данные, начало антиагрегантной терапии в течение 24 часов после в/в ТЛТ может рассматриваться у пациентов с сопутствующими состояниями, при которых такая терапия, как известно, приносит существенную пользу, или, когда ее отсрочка может создать значительный риск. Клини-

ческое решение должно приниматься с учетом баланса между потенциальными преимуществами ранней антиагрегантной терапии и индивидуальным риском кровотечения у пациента.

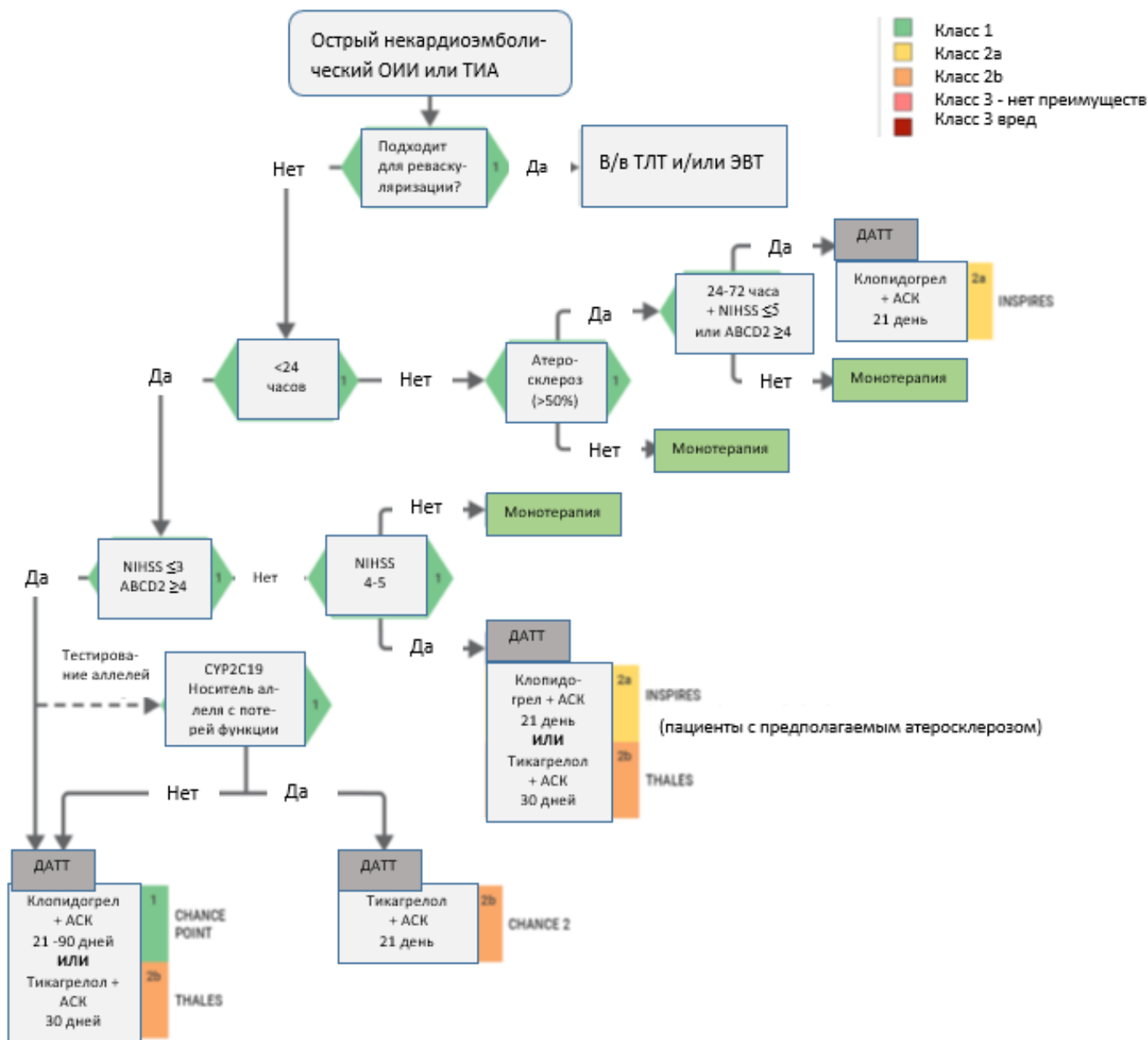


Рисунок 4. Двойная антиагрегантная терапия при малом некардиоэмболическом ОИИ и ТИА

ДАТТ — двойная антиагрегантная терапия; ЭВТ — эндоваскулярная тромбэктомия;

Исследования:

INSPIRES — инновационное исследование профилактики и вмешательства при инсульте;

CHANCE — клопидогрел у пациентов высокого риска с острыми неинвалидизирующими цереброваскулярными событиями;

CHANCE 2 — клопидогрел против тикагрелора у пациентов высокого риска с острыми неинвалидизирующими цереброваскулярными событиями;

POINT — тромбоцитарно-ориентированное ингибирование при новых ТИА и незначительном ишемическом инсульте;

THALES — острый инсульт или транзиторная ишемическая атака, леченная тикагрелором и аспирином для профилактики инсульта и смерти.

Таблица 8. Исследования двойной антиагрегантной терапии

Исследование	Критерии включения	Препарат/длительность	Время от последнего нормального контакта	NNT
CHANCE 19	ОИИ (NIHSS ≤ 3) или ТИА (ABCD ≥ 4)	Клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг/сут) + аспирин (75 мг) в течение 21 дня, после чего следует клопидогрел	24 часа	28
POINT* 21	ОИИ (NIHSS ≤ 3) или ТИА (ABCD ≥ 4)	Клопидогрел (нагрузочная доза 600 мг, затем 75 мг/сут) + аспирин (50–325 мг/сут) в течение 90 дней	12 часов	67
THALES* 26	ОИИ (NIHSS ≤ 5) или ТИА (ABCD ≥ 6)	Тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг, затем 90 мг два раза в день) + Асафетида (нагрузочная доза 300–325 мг, затем 75–100 мг/сут) в течение 30 дней	24 часа	91
CHANCE 2* 28	ОИИ (NIHSS ≤ 3) или ТИА (ABCD ≥ 4) и аллель, приводящий к потере функции CYP2C19	Тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг, затем 90 мг два раза в день) + аспирин (нагрузочная доза 75–300 мг, затем 75 мг/сут) в течение 21 дня, после чего следует тикагрелор	24 часа	63
INSPIRES* 27	ОИИ (NIHSS ≤ 5) или ТИА (ABCD ≥ 4), предположительно атеросклероз	Клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг/сут) + аспирин (нагрузочная доза 100–300 мг, затем 100 мг/сут) в течение 21 дня, после чего следует клопидогрел	72 часа	53

*Незначительное повышение риска кровотечения.

NNT- число пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения плохого результата

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

Общие принципы

1. Клиническая польза и безопасность аспирина при ОИИ были установлены двумя крупными мега-исследованиями: Международным исследованием инсульта (IST) и Китайским исследованием острого инсульта (CAST). В обоих исследованиях аспирин назначали в течение 48 часов после начала инсульта. Исследование IST рандомизировало 19 435 пациентов с ОИИ в 4 группы по факторному дизайну: 1) аспирин 300 мг/сутки, 2) подкожный гепарин (половина доза — 5000 МЕ дважды в день или полная доза — 12 500 МЕ дважды в день), 3) комбинация аспирина и гепарина, 4) контроль [1]. В группе аспирина наблюдалось значимо меньше повторных ишемических инсультов в течение 14 дней (2,8% против 3,9%; $P < 0,001$), не было различий в частоте геморрагических инсультов (0,9% против 0,8%) и было зафиксировано значимое снижение частоты смерти или повторного инсульта (11,3% против 12,4%;

- $P < 0,05$). Исследование CAST рандомизировало 20 000 пациентов с ОИИ в группы аспирина 160 мг/сутки (в течение 4 недель) или плацебо [2]. Аспирин ассоциировался со снижением комбинированной конечной точки (внутрибольничная смерть или нефатальный инсульт) через 4 недели (5,3% против 5,9%; $P = 0,03$). Последующий Кокрановский мета-анализ 8 исследований ($n = 41\,483$), на 98% основанный на данных IST и CAST, подтвердил, что назначение аспирина в течение 48 часов от начала инсульта ассоциировано со значимым снижением смерти или инвалидной зависимости (отношение шансов [ОШ] 0,95; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,91–0,99; $P = 0,01$) [3].
2. Недавний мета-анализ [32], охвативший 8 исследований с участием 2134 пациентов, оценил влияние ранней антиагрегантной терапии, начатой в течение 24 часов после в/в ТЛТ у пациентов ОИИ. Основные результаты мета-анализа: Повышение шансов на отличное восстановление: ранняя антиагрегантная терапия ассоциировалась со значимо более высокими шансами отличного неврологического восстановления, определяемого как оценка по шкале mRS 0–1, по сравнению со стандартным временем начала антиагрегантной терапии (отношение шансов [ОШ] 1,81; 95% ДИ 1,10–2,98; $P = 0,02$). Профиль безопасности (отсутствие значимых различий): Не выявлено значимых различий в частоте симптоматического ВЧК между группами раннего и стандартного начала терапии (ОШ 1,74; 95% ДИ 0,91–3,33; $P = 0,10$), не выявлено значимых различий в смертности (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,62–1,24; $P = 0,47$). Сигнал риска: отмечена незначимая тенденция к увеличению риска симптоматического ВЧК в группе ранней антиагрегантной терапии, что указывает на потенциальный риск, требующий дальнейшего изучения. Гетерогенность данных: включенные исследования различались по выбору антиагрегантных препаратов: в некоторых использовались ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa (тирофибан, эптифибатид), в других — комбинации аспирина и клопидогрела или монотерапия аспирином. Эта гетерогенность подчеркивает необходимость дальнейших крупномасштабных РКИ для определения оптимального режима антиагрегантной терапии и сроков ее начала, особенно в контексте применения различных тромболитических препаратов и эндоваскулярных вмешательств.
 3. Данные об эффективности тирофибана, внутривенного ингибитора гликопротеина IIb/IIIa, при ОИИ являются неубедительными. Исследование SaTIS [4] рандомизировало 260 пациентов с ОИИ в группы внутривенного тирофибана или плацебо в период от 3 до 22 часов после появления симптомов. Первичным исходом была частота геморрагической трансформации, которая не различалась между группами (ОШ 1,18; 95% ДИ 0,66–2,06). Смертность через 5 месяцев была значительно ниже у пациентов, получавших тирофибан (2,3% против 8,7%; ОШ 4,05; 95% ДИ 1,1–14,9). Различий в функциональном исходе через 1 неделю и через 5 месяцев не наблюдалось. Исследование TREND [5]

рандомизировало 425 пациентов с некардиоэмболическим ОИИ в течение 24 часов от начала и выявило, что тирофибан снижает риск раннего неврологического ухудшения без увеличения риска симптоматического ВЧК или системных кровотечений. Однако польза тирофибана в отношении раннего неврологического ухудшения не привела к значимому изменению оценки по шкале NIHSS через 24 или 72 часа или исходов по шкале mRS через 90 дней.

4. Исследование AbESTT-II было рандомизированным исследованием фазы 3, сравнивавшим абциксимаб, внутривенный ингибитор гликопротеина IIb/IIIa, с плацебо в течение 6 часов [7]. Исследование было досрочно прекращено комитетом по мониторингу данных из-за неблагоприятного профиля соотношения пользы и риска после включения 808 из запланированных 1800 пациентов [7]. Не наблюдалось увеличения частоты благоприятных клинических исходов через 3 месяца (33% в группе плацебо против 32% в группе абциксимаба; $P=0,944$), однако было зафиксировано значительное увеличение частоты симптоматического ВЧК или фатального ВЧК в течение 5 дней после включения (5,5% против 0,5%; $P=0,002$) [7]. Последующий Кокрановский обзор ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, назначаемых в течение 6 часов от начала инсульта, включил 3 исследования абциксимаба ($n=1215$) и также показал, что абциксимаб не снижает долгосрочную смертность или инвалидную зависимость (ОШ 0,97; 95% ДИ 0,77–1,22) или смертность от всех причин (ОШ 1,08; 95% ДИ 0,77–1,53), но был ассоциирован со значительным увеличением риска симптоматических ВЧК (ОШ 4,6; 95% ДИ 2,01–10,54) [6].

Ранняя вторичная профилактика

5. Исследование WARSS включило 2206 пациентов с криптогенным инсультом (некардиоэмболическим и без выраженного стеноза сонной артерии), которые были рандомизированы в группы варфарина (целевое МНО 1,4–2,8) или аспирина 325 мг в сутки [9]. Не было выявлено различий в первичной конечной точке (повторный ишемический инсульт или смерть в течение 2 лет) между группами (17,8% в группе варфарина против 16% в группе аспирина; ОР 1,13; 95% ДИ 0,92–1,38). Последующий Кокрановский обзор и мета-анализ 8 исследований пероральной антикоагулянтной терапии ($n=5762$) у пациентов с ТИА или неинвалидизирующим некардиоэмболическим ОИИ сравнил антагонисты витамина К (варфарин, фенпрокумон или аценокумарол) различной интенсивности с антиагрегантной терапией [8]. Интенсивность антикоагуляции определялась как низкая (МНО 1,4–2,8), средняя (МНО 2,0–3,6) и высокая (МНО 3,0–4,5). Этот мета-анализ не показал преимущества пероральной антикоагуляции (любой интенсивности) перед антиагрегантной терапией (средняя интенсивность: ОР 0,80; 95% ДИ 0,56–1,14; высокая интенсивность: ОР 1,02; 95% ДИ 0,49–2,13), однако, как средняя, так и высокая интенсивность антикоагуляции были ассоциированы со значительно более высоким риском

- геморрагических осложнений (средняя интенсивность: ОР 1,93; 95% ДИ 1,27–2,94; высокая интенсивность: ОР 9,0; 95% ДИ 3,9–21).
6. Экспертный консенсус предполагает, что выбор антиагрегантного препарата для ранней вторичной профилактики инсульта у пациентов с некардиоэмболическим ОИИ или ТИА должен быть индивидуализирован для каждого пациента на основе факторов, которые улучшат приверженность и соблюдение режима лечения, таких как переносимость и стоимость.
 7. Исследование CADISS включило 250 пациентов с экстракраниальной диссекцией сонной и позвоночной артерий с началом симптомов в течение последних 7 дней и рандомизировало их в группы антиагрегантной или антикоагулянтной терапии [10]. Это было прагматическое исследование, и выбор конкретных антиагрегантов или антикоагулянтов оставался на усмотрение лечащего врача. Лечение проводилось открыто, а первичной конечной точкой был ипсилатеральный инсульт или смерть от любой причины в течение 3 месяцев. Значимых различий между группами лечения по какому-либо исходу не наблюдалось. Частота повторного инсульта через 1 год была низкой и составила 6 случаев (2,4%): 4 в группе антиагрегантов и 2 в группе антикоагулянтов. Низкая частота событий указывает на то, что выявить какую-либо абсолютную разницу в эффекте между подходами к лечению было бы трудно без чрезвычайно большого числа пациентов. Последующий систематический обзор и мета-анализ 11 исследований (n=5039) отметил, что антикоагуляция была ассоциирована с более низким риском ишемического инсульта (ОР 0,63; 95% ДИ 0,43–0,94; $P=0,02$; $I^2=0\%$), но с более высоким риском серьезных кровотечений (ОР 2,25; 95% ДИ 1,07–4,72; $P=0,03$, $I^2=0\%$) [11]. В мета-анализе индивидуальных данных пациентов (n=444) двух РКИ, CADISS и TREAT-CAD, наблюдалось меньше первичных конечных точек в группе антикоагуляции по сравнению с группой антиагрегантов (1,4% против 4,4%; ОШ 0,33; 95% ДИ 0,08–1,05; $P=0,06$), но этот результат не достиг статистической значимости [12]. Вторичная конечная точка (ишемический инсульт) была значимой: антикоагуляция ассоциировалась с меньшим числом ишемических инсультов (0,5% против 4,0%; ОШ 0,14; 95% ДИ 0,02–0,61; $P=0,01$), но с несколько большим числом кровотечений (2 против 0).
 8. Для пациентов, уже принимавших аспирин на момент развития некардиоэмболического ОИИ, существуют ограниченные нерандомизированные данные, подтверждающие эффективность увеличения дозы аспирина или перехода на другой антиагрегантный препарат в режиме монотерапии. Анализ регистрационной базы данных инсульта в Южной Корее с участием 1172 пациентов показал, что по сравнению с группой монотерапии аспирином наблюдалось снижение риска достижения комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистые события) в группе пациентов, переведенных с аспирина на

другой антиагрегантный препарат (ОР 0,50; 95% ДИ 0,27–0,92; $P=0,03$), и в группе, где к аспирину был добавлен другой антиагрегантный препарат (ОР 0,40; 95% ДИ 0,24–0,66; $P<0,001$) [14]. В систематическом обзоре и мета-анализе, включившем 5 исследований с 8723 пациентами с ОИИ или ТИА, было обнаружено, что добавление другого антиагрегантного препарата или переход на него по сравнению с монотерапией аспирином ассоциировались со снижением риска серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий (ОР 0,68; 95% ДИ 0,54–0,85) и повторного инсульта (ОР 0,70; 95% ДИ 0,54–0,92). Однако высококачественные рандомизированные доказательства, подтверждающие необходимость смены или увеличения дозы антиагрегантной терапии, по-прежнему отсутствуют.

9. Исследование SOCRATES сравнивало тикагрелор с аспирином, назначенными в течение 24 часов от начала малого некардиоэмболического ОИИ (оценка по шкале NIHSS ≤ 5) или ТИА высокого риска (оценка по шкале ABCD² ≥ 4) [15]. Первичная комбинированная конечная точка (инсульт, инфаркт миокарда или смерть в течение 90 дней) наступила у 6,7% в группе тикагрелора против 7,5% в группе аспирина (ОР 0,89; 95% ДИ 0,78–1,01; $P=0,07$). Частота серьезных кровотечений (0,5% в группе тикагрелора против 0,6% в группе аспирина) и внутричерепных кровоизлияний (0,2% в группе тикагрелора против 0,3% в группе аспирина) была схожей между группами. Исследование SOCRATES не смогло продемонстрировать превосходство монотерапии тикагрелором. Однако, поскольку частота событий в группе тикагрелора была численно ниже, чем в группе аспирина, и не было различий в безопасности между двумя группами, тикагрелор может быть разумной альтернативой у пациентов с ОИИ, имеющих противопоказания к приему аспирина.
10. Исследование TARDIS ($n=3096$) представляло собой международное рандомизированное исследование с ослепленной оценкой конечных точек у пациентов с ОИИ или ТИА в течение 48 часов после начала. В нем сравнивалась тройная антиагрегантная терапия (аспирин 75 мг, клопидогрел 75 мг и дипиридамол 200 мг два раза в день) в течение 30 дней со стандартной антиагрегантной терапией (клопидогрел или аспирин плюс дипиридамол) [16]. Исследование было досрочно прекращено комитетом по мониторингу данных из-за бесполезности. Частота и тяжесть повторного инсульта или ТИА не различались между группой тройной терапии и группой терапии по рекомендациям (6% против 7%; скорректированное ОР 0,90; 95% ДИ 0,67–1,20; $P=0,47$), однако тройная антиагрегантная терапия ассоциировалась с большим количеством кровотечений и увеличением их тяжести (скорректированное ОР 2,54; 95% ДИ 2,05–3,16; $P<0,0001$).
11. У пациентов с ОИИ и ФП рекомендуется монотерапия антикоагулянтами для профилактики ишемических инсультов. Однако добавление антиагрегантной



терапии к пероральной антикоагуляции является распространенной практикой. Ключевые подтверждающие данные: ретроспективный когортный анализ данных 10 093 пациентов, выписанных на варфарине после госпитализации по поводу ФП (данные Medicare), показал, что почти 20% пациентов с ФП, принимающих варфарин, были выписаны с дополнительной антиагрегантной терапией, и это добавление ассоциировалось с повышенной частотой серьезных кровотечений (1,3–1,9%; $P=0,052$) [18]. Объединенный анализ исследований SPORTIF III ($n=3407$) и SPORTIF IV ($n=3922$), сравнивавших ксимелагатран с варфарином у пациентов с ФП, показал, что добавление аспирина к любому из антикоагулянтов не снижало частоту первичных событий, но ассоциировалось с более высокой частотой серьезных кровотечений (1,5%/год с варфарином против 4,95%/год с варфарином плюс аспирин; $P=0,004$; и 2,35%/год с ксимелагатраном против 5,09%/год с ксимелагатраном плюс аспирин; $P=0,046$) [17]. Когортное исследование 24 436 пациентов с впервые выявленной ФП и хотя бы одним фактором риска инсульта из международного многоцентрового наблюдательного регистра GARFIELD-AF не выявило пользы от комбинации антикоагуляции и антиагрегантной терапии в снижении риска острых коронарных синдромов. Более того, в течение 1 года у пациентов, получавших комбинированную терапию, были значительно более высокие показатели частоты инсульта (скорректированное ОР 1,49; 95% ДИ 1,01–2,20) и любого кровотечения (скорректированное ОР 1,41; 95% ДИ 1,17–1,70) по сравнению с получавшими монотерапию антикоагулянтами [33].

Двойная антиагрегантная терапия при малом инсульте

12. Два крупных рандомизированных исследования, CHANCE и POINT, установили пользу ранней краткосрочной двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) с клопидогрелом и аспирином по сравнению с монотерапией у пациентов с малым некардиоэмболическим ОИИ (оценка по шкале NIHSS ≤ 3) или ТИА высокого риска (оценка по шкале ABCD² ≥ 4) [25]. Исследование CHANCE (Китай, $n=5170$) сравнивало ДААТ (нагрузочная доза клопидогрела 300 мг с последующим приемом 75 мг/сутки + аспирин 75 мг/сутки в течение 21 дня, затем монотерапия клопидогрелом) с монотерапией аспирином (75 мг/сутки в течение 90 дней), начатыми в течение 24 часов после начала инсульта [19]. ДААТ ассоциировалась со снижением частоты повторного инсульта (ишемического или геморрагического) через 90 дней по сравнению с аспирином (8,2% против 7%; ОР 0,68; 95% ДИ 0,57–0,81; $P<0,001$), но с одинаковой частотой умеренных и тяжелых кровотечений в обеих группах (0,3%; $P=0,73$). В последующем анализе CHANCE ДААТ ассоциировалась с улучшением функционального исхода через 90 дней (абсолютное снижение частоты неблагоприятного исхода 1,70%; 95% ДИ 0,03–3,42) по сравнению с монотерапией аспирином [20]. Исследование POINT (международное, $n=4881$) воспроизвело

пользу ДААТ (клопидогрел + аспирин), продемонстрированную в исследовании CHANCE, но в международной популяции [21]. В отличие от CHANCE, в POINT ДААТ начинали раньше (в течение 12 часов после появления симптомов), использовали более высокую нагрузочную дозу клопидогрела (600 мг), более длительную продолжительность ДААТ (90 дней) и переменные дозы аспирина (50–325 мг/сутки). Первичной комбинированной конечной точкой был ишемический инсульт, инфаркт миокарда или смерть от сосудистого события в течение 90 дней. По сравнению с монотерапией аспирином, ДААТ привела к меньшему числу ишемических событий (5% против 6,5%; ОР 0,75; 95% ДИ 0,59–0,95; $P=0,02$), но к большему числу серьезных кровотечений (0,9% против 0,4%; ОР 2,32; 95% ДИ 1,10–4,87; $P=0,02$). В отличие от CHANCE, где ДААТ улучшала функциональные исходы через 90 дней, в POINT значимых различий в инвалидности через 90 дней не наблюдалось (14,3% против 14,7%; ОШ 0,97; 95% ДИ 0,82–1,14; $P=0,69$) [24]. Вторичный анализ CHANCE показал, что основная часть пользы приходится на первые 2 недели, так как ДААТ снижала риск нового ишемического инсульта в течение 1 недели на 35% (ОР 0,64; 95% ДИ 0,52–0,79; $P<0,001$), и эффект снижался в течение второй недели ($P=0,25$), в то время как риск кровотечений был постоянным в течение 3 недель [22]. Аналогично, последующий анализ исследования POINT подтвердил, что первоначально высокая частота ранних событий значительно снижалась, в то время как частота серьезных кровотечений оставалась постоянной. Используя модельный подход, оптимальная точка перелома для ишемических событий в исследовании POINT была рассчитана как 21 день (ДААТ против аспирина в дни 0–21: ОР 0,65; 95% ДИ 0,50–0,85; $P=0,0015$; против дней 22–90: ОР 1,38; 95% ДИ 0,81–2,35; $P=0,24$), что подтверждает целесообразность ограничения применения ДААТ 21 днем для максимизации пользы и минимизации риска [23].

13. Исследование THALES рандомизировало 11 016 пациентов с некардиоэмболическим малым или умеренным ОИИ (оценка по шкале NIHSS ≤ 5) или ТИА высокого риска (оценка по шкале ABCD² ≥ 6) или симптоматическим интракраниальным или экстракраниальным стенозом артерии ($\geq 50\%$ сужения, которое могло бы объяснить ТИА) в течение 24 часов после появления симптомов в группы ДААТ тикагрелором в сочетании с аспирином против монотерапии аспирином в течение 30 дней [26]. Нагрузочная доза тикагрелора составляла 180 мг с последующим приемом 90 мг два раза в день, а режим аспирина составлял 300–325 мг в первый день с последующим приемом 75–100 мг в день. ДААТ с тикагрелором и аспирином ассоциировалась со снижением частоты первичной конечной точки (комбинация инсульта или смерти в течение 30 дней) (5,5% против 6,6%; ОР 0,83; 95% ДИ 0,71–0,96; $P=0,02$), но также

была ассоциирована с повышенным риском тяжелых кровотечений (0,5% против 0,1%; $P=0,001$). Показатели инвалидизации достоверно не различались между двумя группами.

14. Исследование INSPIRES ($n=6100$) включило китайских пациентов с предполагаемым симптомным атеросклерозом ($>50\%$) и пациентов с малым ОИИ (оценка по шкале NIHSS ≤ 5) или ТИА высокого риска (оценка по шкале ABCD² ≥ 4) в период от 24 до 72 часов после начала, или для пациентов с оценкой по шкале NIHSS от 4 до 5 — в течение 24 часов после начала [27]. Пациенты были рандомизированы в группы ДААТ (клопидогрел и аспирин) в течение 21 дня с последующим приемом клопидогрела, либо только аспирина в дозе 100 мг в течение 90 дней. Нагрузочная доза клопидогрела составляла 300 мг, аспирин — от 100 до 300 мг. Основные результаты: среди пациентов с малым ОИИ или ТИА высокого риска предположительно атеросклеротической этиологии комбинированная терапия клопидогрелом и аспирином, начатая в течение 72 часов после начала инсульта, ассоциировалась с более низким риском повторного инсульта через 90 дней, чем монотерапия аспирином (7,3% против 9,2%; ОР 0,79; 95% ДИ 0,66–0,94; $P=0,008$). Однако комбинированная терапия также ассоциировалась с более высоким риском умеренных и тяжелых кровотечений (0,9% против 0,4%; ОР 2,08; 95% ДИ 1,07–4,04; $P=0,03$).
15. Исследование CHANCE-2 было китайским исследованием, включившим 6412 пациентов с малым некардиоэмболическим ОИИ (оценка по шкале NIHSS ≤ 3) или ТИА высокого риска (оценка по шкале ABCD² ≥ 4), которые также являлись носителями аллеля потери функции CYP2C19 [28]. В этой когорте пациентов, не отвечающих на клопидогрел, CHANCE-2 продемонстрировал, что режим ДААТ с тикагрелором и аспирином превосходил комбинацию ДААТ с клопидогрелом и аспирином в снижении риска повторного инсульта в течение 90 дней (6,0% против 7,6%; ОР 0,77; 95% ДИ 0,64–0,94; $P=0,008$) [28]. Тикагрелор ассоциировался с большим общим числом кровотечений, чем клопидогрел (5,3% против 2,5%; ОР 2,18; 95% ДИ 1,66–2,85), хотя риск тяжелых или умеренных кровотечений не различался между двумя группами лечения (0,3% против 0,3%; ОР 0,82; 95% ДИ 0,34–1,98).

Антиагрегантная терапия при в/в ТЛТ

16. У пациентов с ОИИ, которые в остальном подходят для проведения в/в ТЛТ или ЭВТ, не рекомендуется назначение аспирина в качестве единственного (замещающего) метода лечения острого инсульта а для улучшения исходов пациентов.
17. Раннее внутривенное введение аспирина после в/в ТЛТ не улучшает исходы инсульта и может увеличивать риск кровотечений. В исследовании ARTIS введение 300 мг внутривенного аспирина в течение 90 минут после введения

алтеплазы было досрочно прекращено после включения 642 из запланированных 800 пациентов, поскольку частота симптоматического ВЧК была выше в группе аспирина (4,3% против 1,6% при стандартном лечении; отношение рисков 2,78 [95% ДИ 1,01–7,63]; $P=0,04$), при этом не наблюдалось пользы в отношении функциональных исходов через 3 месяца. Эти результаты отражают более широкие доказательства того, что ингибирование тромбоцитов в сочетании с активным фибринолизом может повышать геморрагический риск без компенсирующего улучшения восстановления. Следовательно, многие клиницисты откладывают назначение аспирина до истечения 24 часов после фибринолиза или до тех пор, пока визуализация не исключит внутричерепное кровотечение. Эта стратегия сохраняет долгосрочные профилактические преимущества аспирина, одновременно снижая опасения по поводу ранних кровотечений. Хотя исследования продолжаются для определения оптимальных сроков или подгрупп пациентов, современные данные не поддерживают очень раннее применение внутривенного аспирина в сочетании с алтеплазой.

18. Исследование CLEAR представляло собой пилотное многоцентровое рандомизированное исследование безопасности с повышением дозы, в котором 94 пациента с ОИИ получали лечение в течение 3 часов после появления симптомов внутривенным тканевым активатором плазминогена в комбинации с эптифибатидом [30]. Комбинированная группа выглядела безопасной: 1 случай симптоматического ВЧК (1,4%; 95% ДИ 0–4,3) против 2 (8,0%; 95% ДИ 0–19,2) в группе только в/в ТЛТ ($P=0,17$). Исследование MOST было адаптивным РКИ фазы 3 в США, в котором пациенты с ОИИ, получавшие в/в ТЛТ в течение 3 часов после появления симптомов и имевшие оценку по шкале NIHSS ≥ 6 , были рандомизированы для получения дополнительного внутривенного аргатробана, эптифибатида или плацебо в течение 75 минут после тромболиза [29]. Дополнительное лечение внутривенным аргатробаном или эптифибатидом не снизило постинсультную инвалидизацию (средние показатели по взвешенной по полезности шкале mRS через 90 дней [\pm SD] составили $5,2\pm 3,7$ для аргатробана, $6,3\pm 3,2$ для эптифибатида и $6,8\pm 3,0$ для плацебо), но было ассоциировано с повышенной смертностью через 90 дней (аргатробан 24%, эптифибатид 12%, плацебо 8%) [29].

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Эффективность монотерапии тикагрелором не была доказана как превосходящая монотерапию аспирином в отношении комбинированной конечной точки (инсульт, инфаркт миокарда или смерть), но, вероятно, является эквивалентной, учитывая схожие показатели частоты событий и профиль безопасности.

Будущие исследования, оценивающие не уступающую эффективность монотерапии тикагрелором в снижении риска повторного инсульта, были бы полезны.

- Двойная антиагрегантная терапия (ДААТ) доказала свою пользу у пациентов с малым ОИИ (оценка по шкале NIHSS ≤ 5) при раннем начале (в течение 72 часов). Однако применение ДААТ в клинической практике было переменным и часто выходило за рамки критериев отбора клинических исследований. В проспективном когортном исследовании READAPT (n=1070) с участием пациентов с малым ОИИ или ТИА высокого риска, получавших ДААТ в 51 итальянском центре, у 32,2% ДААТ была начата поздно (>24 часов); 63,2% пациентов не получали нагрузочных доз клопидогрела, и в целом только 7,8% соответствовали критериям включения/исключения РКИ по ДААТ [34]. Будущие рандомизированные исследования необходимы для оценки клинической пользы ДААТ в этих неизученных сценариях, включая отсроченное начало (>72 часов), при тяжелых инсультах (оценка по шкале NIHSS >5), на основе определенных подтипов (атеросклероз крупных артерий) или в популяциях, которые были исключены из исследований ДААТ (например, пациенты с выраженным стенозом сонной артерии или пациенты, получавшие тромболитис).
- Надежность тестирования на потерю функции клопидогрела у пациентов с инсультом и вопрос о том, должны ли результаты этих тестов определять клиническое решение при выборе режима антиагрегантной терапии для профилактики инсульта, требуют дальнейшего изучения.
- Необходимы РКИ, чтобы предоставить доказательства того, что смена или увеличение дозы антиагрегантного препарата полезны для пациентов с ОИИ.
- Будущие рандомизированные исследования могли бы оценить пользу комбинации антиагрегантной терапии и антикоагуляции при ФП для профилактики инсульта.
- Несмотря на ранние указания на то, что внутривенный тирофибан может повышать частоту реканализации при использовании с в/в ТЛТ, окончательные данные о долгосрочной безопасности и функциональных преимуществах остаются ограниченными. Необходимы дополнительные исследования для определения оптимального отбора пациентов (например, пациенты с окклюзией крупных сосудов или получающие мостовую терапию), установления режимов дозирования и уточнения взаимодействия ингибирования тромбоцитов тирофибаном с тромболитиками для снижения геморрагического риска. Продолжающиеся крупные многоцентровые исследования направлены на проверку этих предварительных данных о безопасности, определение чистой клинической пользы и уточнение протоколов лечения.

- Не проводилось РКИ, сравнивающих антикоагулянты с антиагрегантами у детей с артериальным ишемическим инсультом, что является крупным пробелом в современных доказательствах.

4.9. Антикоагулянты

Рекомендации по антикоагулянтной терапии		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
2a	A	1. У тщательно отобранных (например, с менее тяжелым инсультом) пациентов с ОИИ и ФП стратегия раннего начала пероральной антикоагуляции после инсульта связана с низким риском и является целесообразной по сравнению с отсроченной антикоагуляцией, хотя эффективность ранней антикоагуляции для профилактики раннего повторного инсульта не установлена [1–3].
2b	B-NR	2. У пациентов с ОИИ и ипсилатеральным стенозом ВСА высокой степени польза от неотложной антикоагулянтной терапии окончательно не установлена [4,5].
2b	C-LD	3. У пациентов с ОИИ и ипсилатеральным неокклюзирующим экстракраниальным внутрисосудистым тромбом безопасность и эффективность краткосрочной антикоагулянтной терапии окончательно не установлены [6–8].
2b	C-LD	4. У пациентов с ОИИ, у которых развилась геморрагическая трансформация, начало или продолжение антикоагулянтной терапии может рассматриваться в зависимости от конкретной клинической ситуации и основного показания к антикоагуляции [9–11].
3: нет преимуществ	A	5. У пациентов с ОИИ применение аргатробана в качестве дополнительной терапии к в/в ТЛТ не является эффективным для улучшения долгосрочных функциональных исходов [12–15].
3: нет преимуществ	A	6. У пациентов с ОИИ раннее назначение антикоагулянтов (в течение 48 часов от начала инсульта) не снижает вероятность раннего неврологического ухудшения и не увеличивает вероятность благоприятного функционального исхода, в связи с чем не рекомендуется [4,16–24].

Краткий обзор

Антикоагуляция (фармакологическое ингибирование каскада коагуляции с помощью внутривенных или пероральных препаратов) была изучена в лечении ОИИ. Основопологающий принцип заключается в том, что антикоагуляция может предотвратить ранний повторный инсульт, предотвратить неврологическое ухудшение, снизить риск распространения тромба и потенциально противодействовать феномену неполной реперфузии микроциркуляторного русла. Однако, в целом, эти теоретические преимущества не нашли подтверждения в медицинской литературе. Среди пациентов с ОИИ и ФП, отобранных для антикоагулянтной терапии после инсульта, стратегия раннего начала приема ПОАК является безопасной по сравнению с отсроченным началом, хотя эффективность этого подхода в предотвращении раннего повторного инсульта окончательно не установлена [1–3]. Хотя иногда применяется ad hoc (для данного конкретного случая), краткосрочная антикоагуляция пациентов с недифференцированным инсультом не приносит пользы ни при ОИИ, связанном с

атеросклеротическим стенозом крупной артерии, ни при неокклюзирующем внутрипросветном тромбе [4,6–8]. Аргатробан был изучен в многочисленных проспективных интервенционных исследованиях в качестве дополнительной терапии к в/в ТЛТ [12–15]. Однако преимущества этого препарата еще предстоит продемонстрировать. Раннее назначение антикоагулянтов (в течение 48 часов) не дает преимуществ в отношении долгосрочных функциональных исходов [4,16–24].

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Исследование ELAN [1]: В этом исследовании «ранняя антикоагуляция» (в течение 48 часов от начала ОИИ при малом/умеренном инсульте и на 6/7 день при тяжелом инсульте) по сравнению с «поздней антикоагуляцией» (на 3/4 день после малого инсульта, на 6/7 день после умеренного инсульта или на 12–14 день после тяжелого инсульта) привела к численному (но не статистически значимому) снижению частоты комбинированной конечной точки (повторный ОИИ, системная эмболия, серьезное кровотечение, симптоматическое ВЧК или сосудистая смерть) (разница рисков $-1,18$ [95% ДИ, $-2,84$ до $0,47$]). Исследование OPTIMAS [2]: В этом исследовании 3648 участников с ОИИ и ФП были рандомизированы для раннего (≤ 4 дней от начала) или отсроченного (7–14 дней от начала) начала терапии ПОАК. Ранняя терапия ПОАК оказалась не уступающей отсроченной терапии ПОАК. Исследование TIMING [3]: В этом исследовании участники были рандомизированы для ранней (≤ 4 дней от начала) или отсроченной (5–10 дней от начала) антикоагуляции. Первичный исход наступил у 6,9% участников в группе ранней антикоагуляции и у 8,7% участников в группе отсроченной антикоагуляции, что позволяет предположить, что ранняя антикоагуляция была не хуже отсроченной антикоагуляции.
2. Исследование TOAST [4] рандомизировало участников с ОИИ в группы данапароида (аналог гепарина) или плацебо. Хотя первичный анализ не показал пользы данапароида, предопределенный анализ подгруппы [5] выявил, что у пациентов с ОИИ, связанным с ипсилатеральным атеросклерозом крупных артерий, наблюдалась видимая польза от применения данапароида. Благоприятный исход наблюдался у 53,8% участников, получавших данапароид, по сравнению с 38,0% участников, получавших плацебо ($P=0,023$; точный тест Фишера). Однако этот вывод не был воспроизведен в последующих исследованиях, и вся совокупность литературы не подтверждает подход, предполагающий неотложную антикоагуляцию для пациентов с ОИИ, связанным с ипсилатеральным атеросклеротическим поражением крупных артерий.
3. Оптимальная тактика ведения ипсилатерального неокклюзирующего экстракраниального внутрипросветного тромба неизвестна. Краткосрочная антико-

- агулянтная терапия применяется некоторыми врачами в индивидуальном порядке. Несколько наблюдательных исследований приемлемого дизайна [6–8] позволяют предположить, что краткосрочная антикоагуляция не ассоциируется с чрезмерным вредом, однако хорошо спланированных проспективных исследований для дальнейшего прояснения этого вопроса не проводилось.
4. Несколько наблюдательных исследований позволяют предположить, что антитромботическая терапия может быть безопасно начата или продолжена у пациентов с ОИИ и геморрагической трансформацией. В проспективном открытом исследовании с участием 60 пациентов с ФП и либо малым или умеренным ОИИ (оценка по шкале NIHSS <9; n=49), либо ТИА (n=11), которые получали ривароксабан в течение 14 дней от начала заболевания, 50 пациентов были доступны для наблюдения через 7 дней после начала приема препарата. Ни у одного из них не развилась симптоматическая геморрагическая трансформация. Из 23 пациентов с ОИИ, у которых исходно была геморрагическая трансформация, у 5 наблюдалась асимптомная рентгенологическая прогрессия, а у 18 не было ни клинической, ни рентгенологической прогрессии. Из оставшихся 27 пациентов, у которых исходно не было геморрагической трансформации, у 3 развилась асимптомная геморрагическая трансформация [9]. Ретроспективный анализ регистра инсульта выявил 222 пациента с ОИИ и геморрагической трансформацией. Частота комбинированных исходов (неврологическое ухудшение, сосудистые события и смерть) через 1 месяц была значительно ниже у пациентов, получавших антитромботическую терапию, по сравнению с теми, кто ее не получал (1,6% против 11,1%; $P=0,041$). Ни лечение антиагрегантами (n=72), или антикоагулянтами (n=28) после геморрагической трансформации не ассоциировалось с увеличением исходной или развитием новой геморрагической трансформации, или неврологическим ухудшением [10]. Индивидуальная оценка клинического показания, пользы и связанных с ними рисков является обязательной [10,11].
 5. В исследовании ARTSS-2 [13] пациенты, получавшие алтеплазу, были рандомизированы в группы аргатробана или плацебо. Не было различий в доле участников с симптоматическим ВЧК между группами плацебо (10%), низких (13%) или высоких доз аргатробана (7%). Исследование MOST [14] представляло собой РКИ фазы 3, проведенное в США. Пациенты с ОИИ, получавшие в/в ТЛТ, были рандомизированы в группы аргатробана (100 мкг/кг болюсно + 3 мкг/кг/мин в течение 12 часов), эптифибатида (не обсуждается далее) или плацебо. В общей сложности 59 из 514 (11,5%) пациентов получали аргатробан. Через 90 дней средневзвешенная по полезности оценка по шкале mRS составила 5,2 у участников, получавших аргатробан, и 6,8 у участников, получавших плацебо. Доля участников с симптоматическим ВЧК составила 4% в группе аргатробана и 2% в группе плацебо. В исследовании ARAIS [15] 817

участников с ОИИ, получавших в/в ТЛТ, были рандомизированы в группы аргатробана (100 мкг/кг болюсно с последующей инфузией 1 мкг/кг/мин в течение 48 часов) или плацебо. В общей сложности у 63,8% участников в группе аргатробана и у 64,9% участников в группе плацебо наблюдалась оценка по шкале mRS 0–1 через 90 дней, при этом различий в частоте симптоматической ВЧК между группами не было.

6. Исторически предполагалось, что ранняя антикоагуляция (обычно в течение 48 часов после начала инсульта, но не позднее 14 дней от начала инсульта) снижает риск раннего повторного инсульта, риск неврологического ухудшения и потенциально улучшает функциональные исходы. Однако многочисленные хорошо проведенные клинические исследования [4,16–24], а также мета-анализ индивидуальных данных пациентов из 5 крупнейших исследований [25] не смогли продемонстрировать чистую пользу этого подхода. С момента публикации предыдущих руководств был опубликован еще один систематический обзор [26]. В общей сложности этот обзор включил 28 исследований с участием 24 025 пациентов, получавших НФГ, НМГ, гепариноидом, ПОАК или прямыми ингибиторами тромбина. Не было обнаружено доказательств того, что ранняя антикоагуляция снижает вероятность достижения конечных точек — смерти или функциональной зависимости (ОШ 0,98 [95% ДИ 0,92–1,03]). Были получены доказательства умеренной силы того, что ранняя антикоагуляция ассоциирована с умеренным снижением частоты ранних повторных инсультов (ОШ 0,75 [95% ДИ 0,65–0,88]), но также ассоциирована с более высокой вероятностью симптоматического ВЧК (ОШ 2,47 [95% ДИ 1,90–3,21]) и экстракраниального кровотечения (ОШ 2,99 [95% ДИ 2,24–3,99]).

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Безопасность и полезность пероральных ингибиторов фактора XIa при лечении ОИИ неизвестны. Ингибиторы фактора XIa — это новый класс препаратов, которые проходят испытания при различных состояниях в сердечно-сосудистой медицине. Принцип, лежащий в основе этого класса лекарств, заключается в том, что они могут обеспечивать антикоагулянтный эффект без увеличения риска кровотечений (в той же степени, что и антагонисты витамина К, прямые ингибиторы тромбина или ингибиторы фактора Ха). В двух недавних поисковых клинических исследованиях [27,28] изучалось их применение у пациентов с ТИА высокого риска или малым инсультом, что послужило основой для текущих подтверждающих исследований. Однако доказательств применения ингибиторов фактора XIa для лечения ОИИ нет.
- Аргатробан может быть изучен в будущем для улучшения долгосрочных функциональных исходов у пациентов с ОИИ, у которых наблюдается раннее

неврологическое ухудшение. Недавнее проспективное рандомизированное открытое клиническое исследование с ослепленной конечной точкой изучало применение аргатробана в этом контексте [29]. Это исследование проводилось в период с апреля 2020 года по июль 2022 года. Оно было выполнено на популяции, преимущественно состоящей из этнических китайцев хань. В исследование были включены 628 участников с ОИИ, у которых наблюдалось раннее неврологическое ухудшение (определяемое как ухудшение на ≥ 2 балла по шкале NIHSS в течение 48 часов от начала инсульта). Обе группы получали антиагрегантную терапию в соответствии с руководствами. Если участники получали в/в ТЛТ, включение в исследование могло проводиться не ранее чем через 24 часа после завершения тромболитика. Первичной конечной точкой был благоприятный функциональный исход (определяемый как балл по шкале mRS 0–3 через 90 дней после включения). Из 314 участников, рандомизированных в группу аргатробана, 80,5% достигли благоприятного функционального исхода. Из 314 участников, рандомизированных в группу без аргатробана, 73,3% достигли благоприятного функционального исхода, причем эта разница была статистически значимой (разница рисков 7,2% [95% ДИ 0,6–14,0]). Не было различий в доле пациентов, перенесших симптоматическое ВЧК, между двумя группами (3/317 [0,9%] в группе аргатробана и 2/272 [0,7%] в контрольной группе; $P=0,78$). Несколько методологических особенностей этого исследования заслуживают внимания. Во-первых, поскольку участники, ухаживающие за ними лица и те, кто проводил вмешательство, знали о распределении по группам лечения, возможно, имели место отклонения от запланированного вмешательства. Действительно, в то время как 22 пациента из группы вмешательства не завершили процедуры исследования в соответствии с протоколом, 42 пациента в контрольной группе не завершили процедуры исследования в соответствии с протоколом (из них 31 участник получил аргатробан). Во-вторых, поскольку участники исследования и лечащие врачи знали о распределении по группам лечения, возможно, что оценка первичного исхода могла систематически различаться между двумя группами, хотя окончательный функциональный исход оценивался ослепленными судьями. Наконец, это исследование было проведено исключительно на популяции китайцев хань, и неясно, могут ли его результаты быть обобщены для других расовых или этнических групп. Необходимо повторение этого исследования.

- Существует недостаток прогностических инструментов для помощи в отборе пациентов для ранней, а не отсроченной антикоагуляции у пациентов с ОИИ и ФП. Исследование ELAN показало, что ранняя антикоагуляция может превосходить отсроченную. В этом исследовании участники были разделены на



подгруппы в зависимости от тяжести инсульта, на основе размеров и локализации инфаркта. Однако, вероятно, могут существовать и другие специфичные для пациента факторы, которые можно было бы использовать для выявления лиц с особенно высоким риском раннего рецидива (что может указывать на предпочтительность ранней антикоагуляции) или с особенно высоким риском геморрагических осложнений (что может указывать на предпочтительность отсроченной антикоагуляции).

- Оптимальные дополнительные стратегии к в/в ТЛТ в эру тенектеплазы неизвестны. Большинство исследований, изучавших дополнительную антикоагулянтную терапию у пациентов, получавших в/в ТЛТ, включали пациентов, которым вводили алтеплазу. Неизвестно, можно ли экстраполировать эти данные на пациентов, получавших тенектеплазу — более новый препарат, который демонстрирует более благоприятные фармакокинетические свойства и более высокую фибриноспецифичность, чем алтеплаза. (Обратите внимание, что в исследовании MOST только 12% [7/59] пациентов, получавших аргатробан, получили тенектеплазу, а остальные получали алтеплазу).
- Существуют особые группы пациентов, у которых ранняя антикоагуляция (в течение 48 часов) может быть оправдана. Хотя стратегия ранней антикоагуляции (в течение 48 часов) у пациентов с недифференцированным инсультом не рекомендуется, могут быть группы пациентов, у которых такая стратегия оправдана. К таким пациентам могут относиться лица с внутрисердечными тромбами (в левом предсердии или левом желудочке), пациенты с устройствами вспомогательного кровообращения левого желудочка или пациенты с механическими клапанами сердца (аортальными или митральными).
- Отсутствуют доказательства высокого уровня по одновременному применению антикоагулянтов в полной дозе ([НМГ или ПОАК] с в/в ТЛТ).
- Идеальная стратегия начала или возобновления антитромботической/антикоагулянтной терапии одновременно с тромболизисом или после него, включая сроки и дозировку, неизвестна, и руководства, вероятно, будут развиваться по мере появления новых данных клинических исследований.

4.10. Увеличение объема циркулирующей крови/гемодилюция, вазодилататоры и гемодинамическая поддержка

Рекомендации по увеличению ОЦК/гемодилюции, вазодилататорам и гемодинамической поддержке		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
3: нет преимуществ	A	1. У пациентов с ОИИ гемодинамическая поддержка с использованием гемодилюции [1], высоких доз альбумина [2,3] или химических вазодилататоров, таких как пентоксифиллин, не рекомендуется для улучшения функциональных клинических исходов.

3: нет преимуществ	B-NR	2. У пациентов с ОИИ механическая гемодинамическая поддержка с использованием контрпульсационных устройств [4] или стимуляция крылонебного ганглия [5,6] не рекомендуется для улучшения функциональных клинических исходов.
--------------------	------	---

Краткий обзор

В ишемизированном головном мозге потеря церебральной ауторегуляции создает теоретическое преимущество для гемодинамической поддержки. Такая поддержка во время ишемического инсульта может сохранить ишемическую пенумбру и поддержать пиально-пиальные коллатерали. Однако гемодинамическая поддержка не продемонстрировала улучшения клинических исходов в РКИ.

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Попытки медикаментозного увеличения кровотока включают рандомизированные исследования гемодилюции, высоких доз альбумина и химических вазодилататоров, таких как пентоксифиллин. При всех изученных подходах пациенты, получавшие лечение этими методами, не получили пользы в отношении функционального исхода или смертности.
2. Механические подходы к увеличению кровотока также оказались безуспешными в улучшении функциональных исходов пациентов. Хотя исследования показали, что внешняя контрпульсация была безопасна у ограниченного числа пациентов с острым инсультом, она вызывала непредсказуемые изменения кровотока в средней мозговой артерии, измеряемого с помощью транскраниальной доплерографии, и улучшения по шкале NIHSS, которые не зависели от используемого давления контрпульсации. Исследования стимуляции крылонебного ганглия также продемонстрировали безопасность в течение 24 часов от начала инсульта. Однако, хотя у пациентов с корковым инсультом номинально наблюдались более благоприятные исходы, результаты не достигли статистической значимости в отношении улучшения инвалидности через 3 месяца.

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Необходима разработка методов точного, регионарно-специфичного измерения церебральной перфузии в реальном времени.
- Будущие исследования должны быть сосредоточены на улучшении понимания динамики коллатерального кровообращения при инсульте, особенно во время проведения острых вмешательств.
- Подтверждающие исследования могли бы оценить влияние изосорбида мононитрата и цилостазола на исходы пациентов после лакунарного инсульта (как изучалось в исследовании LACI-2) [7] и их возможную роль в острой терапии и при других подтипах инсульта.

- Было бы полезно изучение вклада исходного гидратационного статуса и восполнения внутрисосудистого объема в риск развития инсульта, его прогрессирование и рецидивирование.

4.11. Нейропротекторные средства

Рекомендации по нейропротекторам		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
3: нет преимуществ	A	1. В настоящее время пациентам с ОИИ не рекомендуется применение фармакологических или нефармакологических методов нейропротекции для улучшения функционального исхода [1–5].

Краткий обзор

С момента обновления рекомендаций по лечению ОИИ 2019 года было проведено несколько исследований, направленных на различные механизмы действия, связанные с нейропротекцией. Хотя эти исследования были нейтральными или отрицательными в отношении первичных исходов, вторичные и гипотетические анализы из нескольких исследований поддерживают продолжение исследований в этих областях. Учитывая, что каждая мишень имеет уникальную биологию, полученный на сегодняшний день опыт подчеркивает важность итеративного обучения отбору пациентов и учета потенциальных взаимодействий с в/в ТЛТ или ЭВТ.

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. С момента обновления рекомендаций по лечению ОИИ 2019 года был завершен ряд клинических исследований, охватывающих различные предполагаемые механизмы действия. Например, неринетид нацелен на эксайтотоксичность, опосредованную глутаматом, путем разобщения белка постсинаптической плотности 95 [1]. В исследовании фазы 3 не было различий в первичном исходе, хотя анализ подгрупп показал потенциальный эффект у отдельных пациентов, что было подтверждено в мета-анализе трех РКИ [6]. Мочевая кислота является поглотителем свободных радикалов, предназначенным для снижения окислительного стресса на фоне в/в ТЛТ. Хотя она не увеличила долю пациентов с отличным исходом, медианные баллы по шкале mRS были ниже в группе лечения [2]. Противовоспалительная терапия, включая ApTOLL [3] и стволовые клетки [4,5], была признана безопасной, но не изучалась в ключевых исследованиях [3–5]. Комбинированная терапия сублингвальным эдавроном и дексборнеолом продемонстрировала эффективность в исследовании фазы 3 у пациентов с легким инсультом в одной стране, но обобщаемость результатов на другие популяции неизвестна [7]. Ишемическое кондиционирование показало противоречивые результаты в двух отдельных клинических

исследованиях [8,9]. Хотя исследования продемонстрировали гипотетические и/или предварительные доказательства эффективности, необходимы дальнейшие исследования для получения ключевых доказательств. В настоящее время ни одно из исследований не продемонстрировало достаточных доказательств, чтобы оправдать применение в клинической практике.

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Нейропротекция вызвала новый интерес в эру реперфузионной терапии. Текущие пробелы в знаниях и области для будущих исследований, которые необходимо решить для любой стратегии нейропротекции, включают:
- Валидированные доклинические показатели исходов и надежный дизайн исследований, которые могут повысить вероятность успешных клинических испытаний на людях в области нейропротекции.
- Роль времени начала лечения, включая догоспитальный этап, а также до или после реперфузии.
- Роль отбора пациентов на основе тяжести инсульта и острого объема инфаркта.
- Роль комбинированной фармакотерапии, направленной на независимые механизмы действия.
- Подтверждающие ключевые исследования, основанные на вторичных анализах или предварительной эффективности соединений, включая неринетин, мочевую кислоту, комбинацию эдаравон-дексборнеол и ApTOLL.

4.12. Экстренная каротидная эндартерэктомия, каротидная ангиопластика и стентирование без внутричерепного тромба

Рекомендации по экстренной каротидной эндартерэктомии, каротидной ангиопластики и стентированию без внутричерепного тромба		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
I	B-R	1. У пациентов с ОИИ или нестабильным неврологическим статусом (напр. прогрессирующий инсульт), вызванным стенозом сонной артерии высокой степени или ее окклюзией без внутричерепной окклюзии, экстренная каротидная эндартерэктомия (в течение 48 часов) не является полезной для улучшения функциональных исходов [1–3].

Краткий обзор

Представленная здесь рекомендация по экстренной каротидной эндартерэктомии (в течение 48 часов) без внутричерепного тромба основана на обновленной литературе, опубликованной после выхода последних руководств, и новом мета-анализе [1]. Рекомендации по выполнению каротидной эндартерэктомии в период от 2 дней до 2 недель рассматриваются в руководствах АНА/ASA по вторичной профилактике [4].

Кроме того, информация, касающаяся экстренного стентирования сонной артерии при проведении ЭВТ при инсульте для обеспечения доступа или после ЭВТ для поддержания проходимости, обсуждается в разделе, посвященном технике вмешательств при тандемных поражениях.

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. С момента публикации руководства по лечению ОИИ 2019 года был опубликован новый мета-анализ [1], включивший 3 РКИ и 68 наблюдательных когорт (n=232 952). В этом анализе сообщается, что при выполнении каротидной эндартерэктомии в течение 2 дней от появления симптомов (по сравнению с днями 3–14) наблюдались более высокая частота 30-ти дневного инсульта (ОШ 1,57 [95% ДИ 1,3–1,9]) и смерти (ОШ 5,19 [95% ДИ 4,1–6,6]). Это согласуется с предыдущими результатами Шведского национального регистра [2] и Национального регистра Великобритании [3]. Следовательно, рекомендация была изменена по сравнению с предыдущей версией на Класс рекомендации 3 (COR 3) (вред/отсутствие пользы).

5. ГОСПИТАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: ОБЩАЯ ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

5.1. Инсультные отделения

Рекомендации по отделениям инсульта		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
I	B-R	1. Пациентам с ОИИ любого возраста рекомендуется лечение в условиях организованного стационарного инсультного отделения (блока), поддерживаемого специально обученной, междисциплинарной командой специалистов (например, отделения для лечения острого инсульта, реабилитационные инсультные отделения, специализированные инсультные отделения полного цикла и смешанные реабилитационные отделения), в котором используются стандартизированные протоколы и наборы назначений для ведения инсульта, с целью снижения вероятности неблагоприятных исходов и смерти [1–16].

Краткий обзор

Роль, которую играет организованная помощь в инсультном отделении в снижении смертности, инвалидизации и частоты направления пациентов с острым инсультом в учреждения постоянного ухода, была продемонстрирована в многочисленных РКИ и мета-анализах [1–3, 17–20]. Польза не зависела от возраста, пола, типа или тяжести инсульта [3, 21, 22]. Основными отличительными характеристиками организованного специализированного стационарного инсультного отделения являются: мультидисциплинарная команда (включая ухаживающих лиц) с еженедельными встречами;

- вовлечение ухаживающих лиц в реабилитацию, обучение и тренинг (как персонала, так и ухаживающих лиц);
- специализация персонала (интерес к инсульту и реабилитации);
- более раннее и интенсивное начало терапии;
- протоколы медицинского обследования/лечения [1] (**Рисунок 5**).

За эти годы многочисленные наблюдательные исследования выявили эффективное внедрение и функционирование инсультных отделений в условиях «реального мира» [5,6,9–13]. Кроме того, несколько исследований продемонстрировали успешное внедрение инсультных отделений в странах с низким и средним уровнем дохода с улучшением исходов пациентов [23–27]. В более ранних исследованиях инсультные отделения определялись широко как включение «мультидисциплинарной команды специалистов по уходу за пациентами с инсультом, которая могла бы применяться в изолированном отделении (инсультная палата) или в виде мобильной бригады по инсульту». Хотя оценить различия в моделях внедрения инсультных отделений сложно, доказательства свидетельствуют о том, что польза наиболее выражена в отделениях, которые географически сконцентрированы (то есть находятся в одном месте, а не являются мобильной бригадой) [2,3,28].

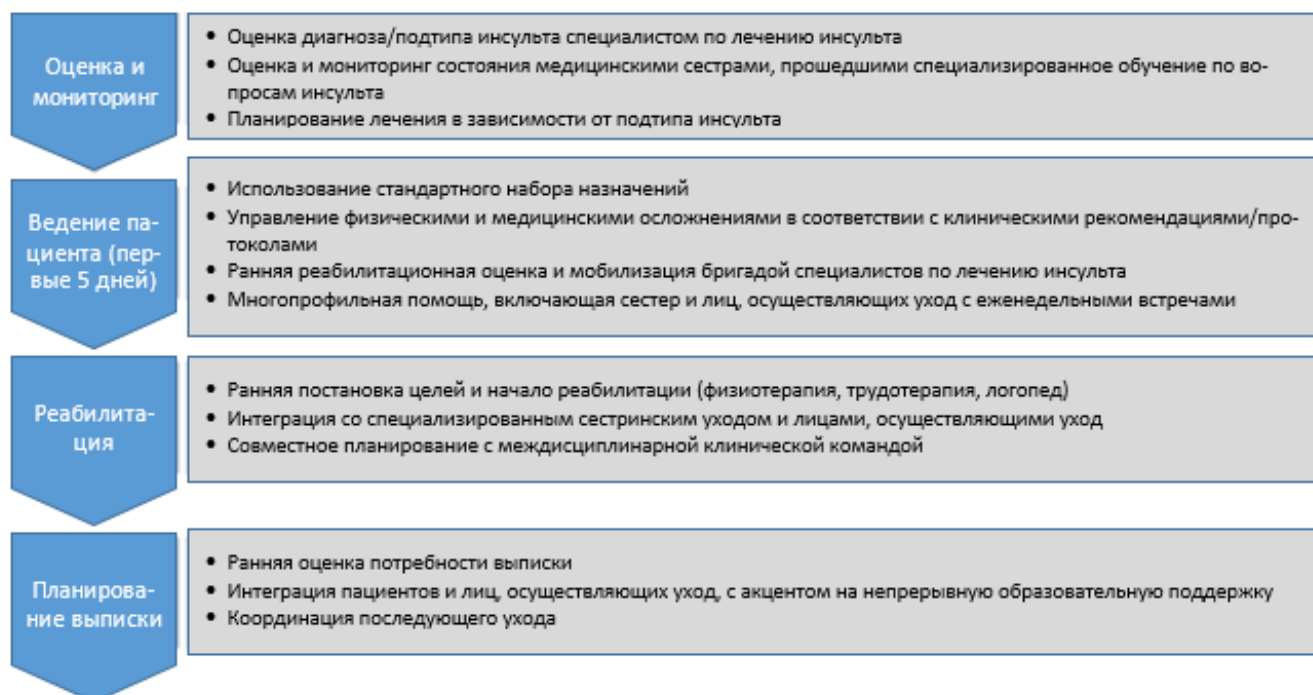


Рисунок 5. Характеристики организованного специализированного отделения стационарного лечения: блок-схема.

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. В 2020 году Коллаборация исследователей инсультных отделений (Stroke Unit Trialists' Collaboration) провела обновленный систематический обзор, включивший 29 исследований с участием 5902 пациентов, в которых сравнивалась организованная стационарная помощь с альтернативными видами обслуживания. Для оценки различных типов вмешательств в рамках организованной стационарной помощи использовались прямые попарные сравнения и метод сетевого анализа. Не было выявлено влияния на продолжительность госпитализации; однако пациенты с инсультом, получавшие помощь в условиях организованного стационарного инсультного отделения, имели более высокую вероятность выжить, быть независимыми и проживать дома к моменту запланированного окончания наблюдения (медиана — 1 год). Польза не зависела от возраста пациента, пола, исходной тяжести инсульта, типа инсульта или продолжительности наблюдения и была наиболее выражена в организованных стационарных инсультных отделениях, которые были географически сконцентрированы [3]. Несколько крупных многоцентровых наблюдательных исследований также продемонстрировали снижение смертности, заболеваемости и более высокую вероятность выписки домой для пациентов, пролеченных в инсультных отделениях, по сравнению с лечением в обычных палатах/отделениях общего профиля [5,10,12,13].

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Будущие исследования должны быть сосредоточены на оценке эффективности более новых моделей инсультных отделений, таких как отделения для лечения острейшего периода инсульта (гиперострые инсультные блоки), которые интегрируют помощь в острейшей фазе, чтобы определить их влияние на исходы пациентов, включая смертность, функциональное восстановление, долгосрочное качество жизни и использование ресурсов здравоохранения [29]. Понимание эффективности этих отделений может способствовать выработке передового опыта и оптимизации оказания помощи при инсульте.
- Необходимы дальнейшие исследования для оценки конкретных компонентов помощи в инсультном отделении, которые в наибольшей степени способствуют улучшению исходов пациентов, таких как ранняя мобилизация, специализированные бригады по лечению инсульта, ранняя реабилитация и интенсивный мониторинг [3]. Кроме того, необходимо изучить барьеры на пути внедрения организованных инсультных отделений в странах с низким и средним уровнем дохода, включая ограниченность ресурсов, нехватку кадров и проблемы инфраструктуры [30]. Решение этих пробелов поможет разработать индивидуальные стратегии для улучшения помощи при инсульте во всем мире и уменьшить неравенство в доступе к лечению и его результатах.

5.2. Дисфагия

Рекомендации по дисфагии		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
I	C-EO	1. У пациентов с ОИИ рекомендуется проведение скрининга глотания до начала приема жидкости или пищи для выявления пациентов с повышенным риском аспирации.
2a	C-LD	2. У пациентов с ОИИ целесообразно, чтобы скрининг дисфагии проводился логопедами-афазиологами (специалистами по патологии речи) или другими обученными медицинскими работниками [1].
2a	B-NR	3. У пациентов с ОИИ, у которых скрининг глотания у постели больного оказался неэффективным или которые не могут участвовать в нем из-за неврологических нарушений, целесообразно проведение эндоскопического исследования функции глотания для содействия в определении тяжести дисфагии и риска аспирации [2–4].
2b	B-NR	4. У пациентов с ОИИ проведение протокола гигиены полости рта может быть целесообразным для снижения риска пневмонии [5,6].
2a	B-R	5. У пациентов с инсультом, сопровождающимся дисфагией, лечение с помощью фарингеальной электростимуляции может быть полезным для снижения тяжести дисфагии и уменьшения риска аспирации [7–9].
2a	B-R	6. У пациентов с тяжелым инсультом, сопровождающимся дисфагией, требующей наложения трахеостомы и проведения искусственной вентиляции легких, лечение с помощью фарингеальной электростимуляции после отлучения от аппарата ИВЛ может быть полезным для снижения тяжести дисфагии, уменьшения риска аспирации и ускорения декануляции [7,9–11].

Краткий обзор

Дисфагия часто встречается после инсульта, и до недавнего времени не существовало методов лечения, позволяющих снизить тяжесть дисфагии или риск аспирации. Скрининг дисфагии у постели больного может играть важную роль в предотвращении аспирации и пневмонии за счет раннего выявления пациентов из группы риска [12]; однако скрининг, формальная эндоскопическая оценка и введение ограничений на пероральный прием не предотвратят аспирацию или госпитальную пневмонию у всех пациентов с нейрогенной дисфагией. Было показано, что внедрение гигиены полости рта снижает риск пневмонии в наблюдательных исследованиях [5,6], но эквивалентность или превосходство конкретных методов гигиены полости рта остаются неизвестными. Важно отметить, что новые исследования, оценивающие применение фарингеальной электростимуляции (ФЭС), продемонстрировали снижение тяжести дисфагии, риска аспирации и продолжительности госпитализации, при этом значительно больше пациентов смогли безопасно возобновить пероральное питание [7–9]. ФЭС проводится в виде 3 последовательных сеансов один раз в день (с возможностью проведения второго курса лечения), и зонд для ФЭС можно использовать, как и другие назогастральные зонды, для введения лекарств и зондового питания [7,9]. У пациентов с тяжелым инсультом, требующим интубации и искусственной вентиляции легких, лечение ФЭС привело к снижению тяжести дисфагии, уменьшению риска аспирации и сокращению времени, необходимого для успешной

деканюляции пациентов, тем самым уменьшая продолжительность госпитализации [7,10,11].

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Хотя результаты клинических исследований, демонстрирующие, что скрининг глотания у постели больного может предотвратить аспирацию, отсутствуют [3,4,13,14], наблюдательные исследования позволяют предположить, что скрининг может снизить частоту пневмонии [12]. Существует неотъемлемая логика в проведении скрининга пациентов на наличие признаков дисфагии до начала перорального приема пищи. Предварительный скрининг дисфагии у постели больного также может помочь в выборе дополнительного подтверждающего тестирования [15] и способствовать выбору соответствующей стратегии нутритивной поддержки [2].
2. Стационары для лечения острого инсульта различаются по доступу к ресурсам и услугам и используют различных образованных и обученных специалистов (например, логопедов-афазиологов) для поддержки скрининга дисфагии. Расширение числа квалифицированных специалистов может улучшить приверженность скринингу дисфагии у пациентов с ОИИ [1].
3. Скрининг у постели больного может помочь выявить пациентов с инсультом, которым может быть полезна эндоскопическая оценка функции глотания [2–4]. Хотя эндоскопия может быть не нужна всем пациентам с острым инсультом, она может помочь в понимании причины и тяжести дисфагии и помочь в определении тактики ведения пациента.
4. Данные РКИ, оценивающие использование какого-либо конкретного протокола гигиены полости рта в отношении развития пневмонии у пациентов с инсультом, отсутствуют. Однако наблюдательные исследования позволяют предположить, что гигиена полости рта может быть важна для снижения риска пневмонии [5,6].
5. Несколько исследований продемонстрировали снижение как тяжести дисфагии, так и риска аспирации после лечения фарингеальной электростимуляцией у пациентов с острым инсультом [7–9]. Это новое вмешательство применяется через назогастральный зонд и может снизить риск пневмонии за счет улучшения проходимости дыхательных путей, что приводит к безопасной способности глотать и улучшению способности к пероральному питанию [7,8].
6. Фарингеальная электростимуляция была протестирована у пациентов с тяжелым инсультом, которым требовалась интубация и искусственная вентиляция легких, что может дополнительно ухудшить дисфагию. Это привело к снижению тяжести дисфагии, уменьшению риска аспирации и ускорению деканюляции у пациентов с тяжелым инсультом [7,9–11].

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- В настоящее время недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать какой-либо один конкретный метод скрининга дисфагии по сравнению с другим. Дополнительные исследования, демонстрирующие превосходство или эквивалентность конкретных методов, были бы полезны для содействия клинической диагностике дисфагии.
- Рекомендуется оценка стандартизированных протоколов гигиены полости рта на предмет превосходства и/или эквивалентности в профилактике пневмонии у пациентов с ОИИ с нейрогенной дисфагией и без нее.

5.3. Питание

Рекомендации по питанию		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
I	B-R	1. У пациентов с ОИИ энтеральное питание следует начинать в течение 7 дней после госпитализации [1–6].
I	B-NR	2. У пациентов с ОИИ рекомендуется проведение нутритивного скрининга для определения тактики нутритивной поддержки на раннем этапе госпитализации, предпочтительно в течение 48 часов после поступления, с использованием инструмента нутритивного скрининга или оценки, валидированного у пациентов с острым инсультом [2–9].
2a	B-NR	3. У пациентов с ОИИ и дисфагией целесообразно использовать назогастральные зонды для кормления в течение первых 7 дней и устанавливать чрескожные гастростомические трубки у пациентов с более длительным ожидаемым периодом стойкой неспособности безопасно глотать (>2–3 недель) [1].

Краткий обзор

Нутритивный статус до инсульта и нутритивная поддержка во время госпитализации могут играть важную роль в определении исходов инсульта. Наблюдательные исследования госпитализированных пациентов с инсультом показывают, что недостаточное питание, мальнутриция и пониженная масса тела на момент госпитализации по поводу инсульта ассоциируются с худшими исходами по сравнению с нормальной массой тела и избыточным весом [2,4–6,10].

Кроме того, у мужчин с острым инсультом повышенное отношение окружности талии к окружности бедер (но не индекс массы тела) ассоциировалось с худшими исходами инсульта при выписке из стационара [3]. Исследование FOOD 1 [1] показало, что добавление нутритивных добавок к обычной больничной диете не приносит дополнительной пользы пациентам без дисфагии. Исследование FOOD 2 [1] продемонстрировало тенденцию к улучшению исходов при назначении раннего питания в течение первых 7 дней госпитализации пациентам, нуждающимся в зондовом кормлении. Исследование FOOD 3 [1] показало, что ранняя установка чрескожной



эндоскопической гастростомы не приносит пользы по сравнению с ведением пациентов с использованием назогастрального зонда. Было протестировано и валидировано несколько инструментов нутритивного скрининга и оценки у пациентов с инсультом, которые могут дать направление лечащим врачам инсультной бригады в вопросах нутритивной поддержки во время госпитализации [7–9,11].

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Существует только одно РКИ, дающее направление для нутритивной поддержки при ОИИ. Исследование FOOD представляло собой исследование, состоящее из 3 отдельных клинических исследований, опубликованных вместе в одной публикации [1]. Исследование FOOD 1 включило пациентов без нарушения функции глотания, разделенных на 2 группы. Обе группы получали «обычную больничную диету», а целевая группа также получала нутритивные добавки. Исследование не выявило различий в первичных исходах (балл по шкале mRS <3; смертность от всех причин) между применением добавок и их отсутствием у этих пациентов. Исследование FOOD 2 изучало пользу назначения раннего питания (рекомендуется по возможности в течение 3 дней после поступления) по сравнению с отсрочкой питания как минимум на 7 дней у пациентов, нуждающихся в зондовом кормлении. Была выявлена тенденция ($P=0,09$) к абсолютному снижению риска смерти при начале энтерального питания в течение 7 дней после госпитализации у пациентов с дисфагией, нуждающихся в зондовом кормлении. Наблюдательные данные также демонстрируют связь между нутритивным статусом и исходом инсульта, что делает раннее назначение питания важным аспектом ведения пациентов с ОИИ [1–4,6].
2. Несколько наблюдательных исследований подчеркивают значительный риск смерти или неблагоприятного исхода у пациентов с ОИИ, имеющих мальнутрицию или недостаточное питание [2–6,10]. Нутритивный скрининг, проведенный в течение первых 24 часов после госпитализации, может выявить пациентов с мальнутрицией, которые подвержены повышенному риску неблагоприятных исходов инсульта, помогая определить направление нутритивной поддержки во время госпитализации. Для определения нутритивного статуса при ОИИ доступно несколько валидированных инструментов нутритивного скрининга и оценки, включая: Mini Nutritional Assessment (MNA) — Краткая форма мини-оценки нутритивного статуса [7]; Controlling Nutritional Status Score (CONUT) — Шкала оценки нутритивного статуса [8]; Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) — Гериатрический индекс нутритивного риска [11]; Malnutritional Universal Screening Tool (MUST) — Универсальный инструмент скрининга мальнутриции [9].
3. Исследование FOOD 3 [1] изучало, превосходит ли ранняя установка чрескожной гастростомической трубки раннюю установку назогастрального зонда

любого диаметра просвета. FOOD 3 выявило повышенный абсолютный риск смерти и/или неблагоприятного исхода у пациентов с ранней установкой чрескожной гастростомической трубки по сравнению с установкой назогастрального зонда для кормления. Необходимо тщательное взвешивание рисков ранней чрескожной гастростомии по сравнению с преимуществами начала восстановительных мероприятий, включая более раннюю выписку на реабилитацию.

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Нутритивный статус у пациентов с инсультом и дисфагией, прошедших лечение методом фарингеальной электростимуляции, является областью, требующей будущего изучения, и до настоящего времени не освещался ни в одной опубликованной литературе.

5.4. Профилактика тромбоза глубоких вен

Рекомендации по профилактике тромбоза глубоких вен		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
I	B-R	1. У пациентов с ОИИ, у которых нарушена мобильность и нет противопоказаний к перемежающейся пневматической компрессии (IPC), рекомендуется применение IPC в дополнение к стандартной терапии по сравнению с только стандартным лечением для снижения риска тромбоза глубоких вен (ТГВ) [1,2].
2a	B-R	2. У пациентов с ОИИ и нарушением подвижности применение НФГ НМГ в профилактических дозах является целесообразным для снижения риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ) [3].
2b	A	3. У пациентов с ОИИ и нарушением подвижности польза подкожного введения НФГ или НМГ в профилактических дозах по сравнению с отсутствием такой профилактики для увеличения общей выживаемости окончательно не установлена [2].
2b	B-R	4. У пациентов с ОИИ и нарушением подвижности, которым выбрана фармакологическая профилактика, польза профилактических доз НМГ по сравнению с профилактическими дозами НФГ для предотвращения ТГВ является неопределенной [4–6].
3: вред	B-R	5. У пациентов с ОИИ и нарушением подвижности применение эластичных компрессионных чулок причиняет вред, включая повреждения кожи, изъязвления и некроз тканей, по сравнению со стандартным уходом [7–9].

Краткий обзор

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) является потенциально опасным для жизни осложнением нарушенной подвижности, которое часто возникает в результате ОИИ. ТГВ может привести к застою кровообращения, венозной недостаточности, хронической боли или ТЭЛА; когда периферические венозные тромбы мигрируют в легочное кровообращение. Как часть более широкого комплекса вмешательств, направленных на минимизацию осложнений, связанных с нарушением подвижности, снижение риска

ТГВ является важной целью лечения острого инсульта. На основании крупного, хорошо проведенного клинического исследования (CLOTS 3 [1]), рекомендуется использовать перемежающуюся пневматическую компрессию (IPC) для уменьшения венозного застоя в конечностях и, тем самым, снижения риска ТГВ у пациентов с ОИИ. Применение фармакологической профилактики (НМГ или НФГ) у пациентов с ОИИ не имеет убедительных доказательств, и неясно, улучшает ли применение такой профилактики выживаемость. Тем не менее, данные, полученные в общей популяции госпитализированных терапевтических пациентов, подтверждают, что фармакологическая профилактика ТГВ снижает частоту его возникновения по сравнению с отсутствием фармакологической профилактики [3]. Отсутствие клинической и экспертной равновесности по этому вопросу может осложнить дизайн исследований, направленных на дальнейшее его изучение у пациентов с ОИИ [2]. Среди пациентов, отобранных для получения фармакологической профилактики, нет данных, указывающих на превосходство НМГ над НФГ или наоборот [4–6]. Применения эластичных компрессионных чулок для профилактики ТГВ следует избегать, поскольку в многочисленных клинических исследованиях было показано, что они вызывают повреждение кожи и изъязвления [7–9].

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Исследование CLOTS-3 [1] было многоцентровым РКИ, проведенным в Великобритании в период с 2008 по 2012 год. Целью исследования было определить, эффективна ли перемежающаяся пневматическая компрессия (IPC) в снижении риска ТГВ у пациентов, перенесших острый инсульт (как ишемический, так и геморрагический). Популяцию исследования составили пациенты с острым инсультом, которые были иммобилизованы (определялось как неспособность пользоваться туалетом без посторонней помощи) и могли быть включены в исследование в период с 0-го по 3-й день после появления симптомов. Вмешательством в исследовании было применение IPC с использованием широкодоступного устройства, а контрольная группа не получала IPC. Первичная конечная точка исследования включала: 1) проксимальный ТГВ, выявленный при скрининговом ультразвуковом исследовании в течение 30 дней после включения, или 2) любой симптоматический ТГВ в течение первых 30 дней после включения. Всего в исследование было включено 2876 пациентов, из которых >80% перенесли ОИИ, медиана возраста составила 76 лет. Первичная конечная точка наблюдалась у 8,5% пациентов, рандомизированных в группу IPC, и у 12,1% пациентов, рандомизированных в группу без IPC (разница рисков –3,6 [95% ДИ от –1,4 до –5,8]). В период лечения умерло 11% пациентов, рандомизированных в группу IPC, по сравнению с 13% пациентов, рандомизированных в группу без IPC ($P=0,057$). Наблюдалось неболь-

- шое, но значительное повышение риска повреждения кожи у пациентов, рандомизированных в группу ИРС (3% в группе ИРС против 1% в контрольной группе; $P=0,002$).
2. Систематический обзор и мета-анализ [3], включивший всех госпитализированных терапевтических пациентов (включая, но не ограничиваясь пациентами с острым инсультом), дополнительно показал, что применение фармакологической профилактики ТГВ может снизить частоту ТЭЛА (ОШ 0,70 [95% ДИ 0,56–0,87]), однако не было значимой пользы в отношении смертности (ОР 0,93 [95% ДИ 0,86–1,00]) и наблюдался повышенный риск любых кровотечений (ОР 1,28 [95% ДИ 1,05–1,56]) и серьезных кровотечений (ОШ 1,61 [95% ДИ 1,23–2,10]), что указывает на отсутствие чистой пользы.
 3. Систематический обзор и мета-анализ [2], включивший 14 клинических исследований, изучил применение фармакологической профилактики ТГВ (НФГ, НМГ и другой гепариноид) у пациентов с ОИИ. Было обнаружено, что рутинное применение антикоагулянтов в профилактических дозах (гепарин, НМГ или другие гепариноиды) не снижало риск смерти и не уменьшало уровень общей инвалидизации. Рутинное применение профилактических антикоагулянтов действительно снижало промежуточные конечные точки: частоту симптоматической ТЭЛА (ОШ 0,69 [95% ДИ 0,49–0,98]) и ТГВ (ОШ 0,21 [95% ДИ 0,15–0,29]). Однако при этом наблюдался соответствующий повышенный риск как внутричерепного кровоизлияния (ОШ 1,68 [95% ДИ 1,11–2,55]), так и экстракраниального кровотечения (ОШ 1,65 [95% ДИ 1,00–2,72]).
 4. В исследовании PROTECT [4] в течение 24 часов от начала инсульта были включены 545 пациентов с ОИИ. Участники были рандомизированы в группы цертопарина или НФГ. Первичной конечной точкой исследования была комбинация проксимального ТГВ, ТЭЛА или смерти, связанной с ВТЭ. В общей сложности первичная конечная точка развилась у 7,0% пациентов в группе цертопарина и у 9,7% пациентов в группе НФГ ($P=0,0011$). Эти результаты соответствовали заранее заданным границам для не уступающей эффективности цертопарина по сравнению с НФГ. Частота серьезных кровотечений не различалась между двумя группами. Исследование PREVAIL [5] включило 1762 пациента с ОИИ и нарушением подвижности на момент скрининга, которые могли быть включены в исследование в течение 48 часов от появления симптомов. Участники были рандомизированы в группы эноксапарина в дозе 40 мг подкожно ежедневно или НФГ подкожно два раза в день. Первичной конечной точкой была комбинация ТГВ или ТЭЛА. Частота первичной конечной точки составила 10% у пациентов в группе эноксапарина, по сравнению с 18% в группе НФГ ($P=0,0001$). Однако частота экстракраниальных кровотечений составила 1% у пациентов, получавших эноксапарин, и 0% у пациентов, получавших НФГ. Систематический обзор и мета-анализ [6] 9 исследований с

общим числом участников 3137 показал, что эноксапарин снижает частоту ТГВ по сравнению с НФГ, но не было значимых различий в отношении частоты ТЭЛА, симптоматического ВЧК или смерти. Опубликованная литература позволяет предположить, что НМГ, вероятно, ассоциирован с небольшим, но значимым снижением частоты ТГВ по сравнению с НФГ, однако это сопровождается повышенным риском экстракраниальных кровотечений без четкой чистой пользы в отношении смертности или уровня общей инвалидизации.

5. В небольшом клиническом исследовании [9] с участием 98 пациентов с острым инсультом (ишемическим или геморрагическим), которые на момент скрининга были иммобилизованы, 65 пациентов были рандомизированы в группу стандартного лечения в сочетании с градуированными компрессионными чулками (GPC), а 32 пациента — в группу только стандартного лечения. Из пациентов в группе GPC, у 7 из 65 (10,8%) развился ТГВ по сравнению с 7 из 32 (21,9%) в группе стандартной терапии (ОШ 0,43 [95% ДИ 0,14–1,36]). В исследовании CLOTS 1 [7] были включены 2518 пациентов с острым инсультом (ишемическим или геморрагическим), которые могли быть включены в течение 1 недели после появления симптомов. Участники были рандомизированы для применения бедренных GPC или для их отсутствия. Первичной конечной точкой был ТГВ в подколенных или бедренных венах. В целом у 10% пациентов в группе GPC, развилась первичная конечная точка по сравнению с 10,5% пациентов в групп стандартного лечения. Повреждения и изъязвления кожи, образование волдырей и некроз кожи чаще встречались у пациентов, в группе GPC (5%), чем у пациентов в групп стандартного лечения (1%). В исследовании CLOTS 2 [8] 3114 пациентов с острым инсультом (ишемическим или геморрагическим) были рандомизированы для применения либо бедренных GPC, либо чулок ниже колена. Первичной конечной точкой был ТГВ в подколенных или бедренных венах. В целом у 6,3% пациентов с бедренными GPC развилась первичная конечная точка по сравнению с 8,8% пациентов с чулками ниже колена. Однако кожные осложнения возникли у 3,9% пациентов, рандомизированных в группу бедренных GPC, по сравнению с 2,9% пациентов с чулками ниже колена.

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Разработка полностью мощных исследований для определения эффективности фармакологической профилактики ТГВ по сравнению с ее отсутствием в отношении смертности и общей инвалидизации, вероятно, будет чрезвычайно сложной задачей. Однако этот вопрос может быть изучен с использованием высоко прагматичных дизайнов исследований, встроенных в регистры обеспечения качества лечения инсульта, или путем использования новых наборов

данных, связанных с электронными медицинскими картами, которые дают потенциал для получения адекватных размеров выборки при сборе достаточных данных для учета искажающих факторов, связанных с пациентом и центром.

- Могут существовать подгруппы пациентов с ОИИ, для которых НМГ предпочтительнее НФГ. Разработка инструментов прогнозирования риска (взвешивающих потенциальную пользу НМГ в отношении профилактики ВТЭ против потенциального вреда в виде повышенного риска кровотечений) может позволить более точно индивидуализировать это решение на уровне пациента.
- В настоящее время оптимальный режим дозирования НФГ (3 раза в день или 2 раза в день) неизвестен. Разница между двумя группами, вероятно, будет небольшой и может существенно зависеть от индивидуальных факторов пациента, включая клинические и демографические параметры. Таким образом, такое исследование может быть проведено с использованием больших источников данных реальной клинической практики или высоко прагматичных сравнительных исследований эффективности.
- Применение ингибиторов фактора XIa для фармакологической профилактики ТГВ у пациентов с ОИИ не изучалось.
- Отсутствуют данные, подтверждающие выбор метода профилактики ТГВ у педиатрических пациентов с ОИИ.

5.5. Депрессия

Рекомендации по депрессии		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
I	B-NR	1. У пациентов с ОИИ рекомендуется проведение рутинного скрининга на постинсультную депрессию с использованием структурированного опросника для оценки депрессии, хотя оптимальные сроки проведения скрининга остаются неопределенными [1–4].
I	B-R	2. У пациентов с диагностированной постинсультной депрессией рекомендуется лечение антидепрессантами и/или немедикаментозными вмешательствами (например, психотерапия, неинвазивная стимуляция мозга, иглокалывание) для улучшения симптомов депрессии [5–17].

Краткий обзор

Постинсультная депрессия (ПИД) часто встречается у пациентов с ишемическим инсультом, с распространенностью 31%, и ассоциируется с повышенной инвалидизацией и смертностью по сравнению с пациентами без ПИД [18–20]. Раннее выявление и лечение имеют решающее значение и привели к использованию различных шкал самооценки и шкал, заполняемых медицинскими работниками в ходе интервью. В 2014 году мета-анализ исследований выявил несколько инструментов скрининга депрессии с высокой чувствительностью, но низкой специфичностью [2]. Кроме того, оптимальные сроки, место проведения скрининга и последующее наблюдение были

неизвестны. Шкалы, используемые в настоящее время, не были разработаны специально для пациентов с инсультом, у которых могут быть различные физические или связанные с инсультом соматические симптомы, а также когнитивные или речевые трудности, что добавляет дополнительные уровни сложности. За эти годы было разработано несколько специфичных для ПИД шкал, но они не получили широкого распространения [21–23]. На сегодняшний день данные показали, что каждая из часто используемых шкал для ПИД имеет свои преимущества в диагностике ПИД [1]. Наилучший метод скрининга ПИД у пациентов с афазией и когнитивными нарушениями неизвестен.

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. В 2024 году мета-анализ исследований, оценивающих 10 инструментов скрининга депрессии (32 исследования, N=3865), показал, что каждая шкала имеет разную степень пользы в диагностике постинсультной депрессии (ПИД) в зависимости от типа депрессии и времени проведения скрининга. Опросник здоровья пациента из 9 пунктов (PHQ-9) продемонстрировал более высокую диагностическую точность при оценке любого типа ПИД и в течение первых 2 месяцев после инсульта. Более высокая диагностическая точность была отмечена для шкалы депрессии Гамильтона (HDS) в хронической фазе (>2 месяцев) после инсульта и при диагностике большого депрессивного расстройства. Из-за неоднородности включенных исследований данных было недостаточно для оценки ПИД у пациентов с сочетанием афазии и когнитивных нарушений [1].
2. В мета-анализе РКИ, оценивающих общую эффективность фармакологического лечения антидепрессантами, пациенты, получавшие антидепрессанты, показали большее улучшение различных симптомов депрессии по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, но антидепрессанты переносились хуже [16]. В нескольких сетевых мета-анализах селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические антидепрессанты были более эффективны, чем плацебо, при этом пароксетин отмечался как потенциально лучший выбор для лечения ПИД [11,12]. Учитывая связанные с терапией антидепрессантами ПИД побочные реакции и сниженную переносимость, были оценены альтернативные немедикаментозные формы лечения как самостоятельно, так и в комбинации с фармакотерапией [5,24–28]. Shen et al показали в мета-анализе 22 РКИ, что повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция эффективна при лечении ПИД [15]. При сравнении форм иглоукалывания с антидепрессантной терапией при ПИД несколько мета-анализов выявили, что иглоукалывание было столь же эффективно, как и фармакотерапия [6–8]. В мета-анализе 13 РКИ комбинированная терапия иглоукалыванием и

антидепрессантами привела к значительному снижению балла по шкале депрессии Гамильтона (HDS) по сравнению с только антидепрессантной терапией [9]. При сравнении только антидепрессантной терапии с комбинацией низкочастотной (≤ 10 Гц) транскраниальной стимуляции и антидепрессантной терапии мета-анализ 34 РКИ выявил значительное снижение балла по HDS и более высокую общую эффективность в группе комбинированной терапии [10].

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

Будущие исследования обоснованы в следующих областях:

- Инструменты скрининга для пациентов с афазией/когнитивными нарушениями: Несколько шкал скрининга ПИД, такие как Опросник депрессии при инсульте с афазией (SADQ) и Шкала оценки депрессии при афазии (ADRS), были разработаны для пациентов с инсультом и афазией и/или когнитивными нарушениями [29]. Большинство из них продемонстрировали осуществимость в клинических условиях, но не смогли в достаточной мере установить надежность и валидность, что ограничивает их широкое внедрение и клиническое использование [30]. Необходимы будущие исследования для устранения этих ограничений с тщательным продумыванием методологических стратегий, таких как больший размер выборки, чтобы обеспечить точность и обобщаемость этих инструментов скрининга [30].
- Замена «золотого стандарта» диагностики: Золотым стандартом для подтверждения диагноза ПИД является структурированное психиатрическое интервью, которое оценивает, соответствует ли пациент критериям депрессии, изложенным в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам (DSM) [31]. Чтобы заменить DSM в качестве золотого стандарта, шкалы скрининга ПИД должны демонстрировать высокую диагностическую точность, высокую валидность/надежность и высокую чувствительность/специфичность. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить, может ли какая-либо из текущих шкал скрининга ПИД соответствовать этим строгим критериям и эффективно заменить диагностический процесс, основанный на DSM.
- Оптимальные сроки и условия скрининга: Существует значительный пробел в знаниях относительно оптимальных сроков и условий для скрининга и диагностики ПИД, поскольку большинство исследований различались по времени и месту проведения оценок [1,2,32]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, приводят ли ранний скрининг во время острой госпитализации или более поздние оценки в амбулаторных условиях или в сообществе к более точной диагностике [18]. Кроме того, исследования должны изучить влияние различных условий оказания медицинской помощи, таких

как реабилитационные инсультные отделения по сравнению с первичным звеном здравоохранения, на выявление и лечение ПИД [33].

- Биомаркеры сыворотки крови для скрининга ПИД: Недавние исследования изучали использование сывороточных биомаркеров, таких как нейротрофический фактор головного мозга, кортизол и маркеры воспаления, для скрининга и диагностики ПИД, предлагая многообещающие сведения о потенциальных биологических коррелятах этого состояния [31,34]. Однако осуществимость и точность этих биомаркеров в клинической практике остаются неопределенными из-за вариабельности дизайнов исследований, малых размеров выборки и несоответствия результатов в разных популяциях [31,34]. Необходимы дальнейшие исследования для стандартизации методов измерения биомаркеров, валидации их диагностической ценности и определения их интеграции в существующие протоколы скрининга ПИД [33].

5.6. Другие аспекты ведения пациента в стационаре

Рекомендации по другим аспектам ведения пациентов в стационаре		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
2a	C-EO	1. Для отдельных пациентов с ОИИ и их семей направление к ресурсам паллиативной помощи является целесообразным по мере необходимости.
3: нет преимуществ	A	2. У пациентов с ОИИ рутинная антибиотикопрофилактика не показала пользы в улучшении функциональных исходов [1–5].
3: вред	C-LD	3. У пациентов с ОИИ не следует проводить рутинную установку постоянных мочевых катетеров из-за связанного с этим риска катетер-ассоциированных инфекций мочевыводящих путей [6].

Краткий обзор

Медицинские осложнения после инсульта связаны с повышенной смертностью и худшими функциональными исходами [7,8]. Ключевым компонентом поддерживающей терапии после инсульта во время госпитализации является профилактика этих осложнений, которые могут включать инфекции, венозную тромбоемболию (ВТЭ) и другие системные состояния, часто встречающиеся после инсульта. Многие из них подробно рассматриваются в других разделах руководства.

Пациенты с ОИИ подвергаются особенно высокому риску осложнений, связанных с иммобилизацией, таких как повреждения кожи и развитие пролежней. В связи с этим конкретные рекомендации по регулярной оценке состояния кожи с использованием объективных шкал риска и мер по минимизации повреждений кожи были включены как в руководства по реабилитации и восстановлению взрослых после инсульта, так и в научное заявление по комплексному сестринскому уходу за пациентом с ОИИ [9,10].

Другие рекомендации по минимизации внутрибольничных осложнений после инсульта, не включенные в другие разделы руководства, включают осторожность в отношении рутинного применения профилактических антибиотиков и постоянных мочевых катетеров. Хотя исследования подтверждают снижение частоты системных инфекций при применении профилактических антибиотиков, улучшение функционального исхода или смертности не было последовательно продемонстрировано [11]. Существуют убедительные данные, демонстрирующие более низкую частоту катетер-ассоциированных инфекций мочевыводящих путей (ИМП) при удалении постоянных катетеров у госпитализированных пациентов [12], хотя конкретные доказательства в отношении пациентов после инсульта ограничены.

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Медицинским работникам целесообразно выяснять и включать предпочтения, ориентированные на пациента, в процесс принятия решений, особенно при формировании прогноза и рассмотрении вопроса о вмешательствах или ограничениях в лечении. Для получения дополнительной информации см. заявление АНА/АSА по паллиативной помощи 2014 года [13].
2. Три крупных РКИ не выявили влияния профилактической антимикробной терапии на функциональный исход. Исследование PASS [1] не показало различий в первичной конечной точке — распределении баллов по шкале mRS через 3 месяца (сOR 0,95 [95% ДИ 0,82–1,09]; $P=0,46$), несмотря на общее снижение частоты инфекций (ОШ 0,57 [95% ДИ 0,38–0,85]; $P=0,005$), включая снижение числа инфекций мочевыводящих путей (ИМП) (ОШ 0,34 [95% ДИ 0,26–0,46]; $P<0,001$). Однако значимого снижения частоты постинсультной пневмонии не наблюдалось (ОШ 0,91 [95% ДИ 0,73–1,13]; $P=0,385$) [1]. В исследовании STROKE-INF [2] профилактические антибиотики не повлияли на частоту первичной конечной точки — постинсультной пневмонии (скорректированное ОШ 1,21 [95% ДИ 0,71–2,08]; $P=0,489$) или вторичной конечной точки — достижения оценки по шкале mRS 0–2 через 90 дней (скорректированное ОШ 0,87 [95% ДИ 0,6–1,24]; $P=0,448$) [2]. Исследование PRECIOUS [5] также не показало пользы профилактического применения цефтриаксона в отношении функционального исхода по шкале mRS через 90 дней (скорректированное сOR 0,99 [95% ДИ 0,77–1,27]; $P=0,93$) [5]. Несколько мета-анализов, включавших эти исследования и другие более мелкие РКИ, продемонстрировали снижение частоты инфекций, но отсутствие изменений в функциональном исходе [11,14,15].
3. Дисфункция мочевого пузыря, включая недержание мочи, затруднения мочеиспускания и нарушение осознания потребности в опорожнении мочевого пузыря, часто встречается после инсульта, по оценкам, у более чем одной трети



пациентов в остром периоде [16,17]. Как недержание мочи, так и наличие постоянных мочевых катетеров являются сильными независимыми факторами риска неблагоприятного исхода через 3 месяца [18,19]. Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) могут возникать у 15% пациентов после острого инсульта [20,21]. Катетер-ассоциированные инфекции остаются особенно распространенными среди госпитализированных пациентов, несмотря на то, что Центры услуг Medicare и Medicaid (CMS) классифицируют их как предотвратимое состояние. Хотя данные, специфичные для пациентов после инсульта, ограничены, учитывая распространенность ИМП (особенно катетер-ассоциированных ИМП) у госпитализированных пациентов, а также связь постоянных катетеров с неблагоприятным исходом после острого инсульта [6], рекомендуется избегать использования постоянных катетеров или обеспечить их своевременное раннее удаление.

5.7. Реабилитация

Рекомендации по реабилитации		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
I	A	1. У пациентов с ОИИ рекомендуется проведение в стационаре формальной междисциплинарной оценки и предоставление реабилитации на уровне, соответствующем индивидуальным потребностям пациента, для улучшения функционального восстановления [1].
3: нет преимуществ	A	2. У пациентов с ОИИ селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) не являются эффективными для улучшения двигательного восстановления или функционального статуса [2–5].
3: вред	B-R	3. У пациентов с ОИИ высоко дозовая, очень ранняя мобилизация, начатая в течение 24 часов от начала инсульта, не рекомендуется для улучшения шансов на благоприятный исход через 3 месяца и может быть вредной [6–8].

Краткий обзор

Во всем мире инсульт является ведущей причиной долгосрочной инвалидности, и, хотя некоторые пациенты достигают значимого восстановления, многие не восстанавливают независимое функционирование. В Соединенных Штатах более двух третей пациентов получают услуги по постинсультной реабилитации после выписки из стационара [9]. У пациентов с инсультом наблюдаются весьма переменные степени нарушений и широкий спектр индивидуальных потребностей. Таким образом, комплексная и мультидисциплинарная программа, предназначенная для оценки соответствующей интенсивности и модальности реабилитации, имеет решающее значение для оптимизации восстановления после инсульта. Подробный обзор лучших клинических практик в реабилитации после инсульта, включая помощь после выписки, можно найти в руководстве АНА по реабилитации и восстановлению взрослых после инсульта [10].

Внутрибольничная междисциплинарная оценка для определения соответствующего уровня реабилитации после инсульта ассоциируется с улучшением функциональных исходов [1]. Однако очень ранняя (<24 часов от начала инсульта) мобилизация не продемонстрировала функциональной пользы, а высокие дозы привели к худшим исходам в одном РКИ [8]. Было изучено множество дополнительных фармакологических и нефармакологических методов терапии для улучшения реабилитации и восстановления после инсульта. Раннее введение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина после инсульта широко изучалось, но не показало пользы в улучшении функциональных исходов у пациентов без симптомов депрессии.

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Пациенты с ОИИ, госпитализированные в организованные стационарные инсультные отделения, большинство из которых включают междисциплинарную оценку реабилитации, с большей вероятностью становятся независимыми и проживают дома. Было показано, что стационарная реабилитация после ОИИ (особенно если она начата в течение 3 дней после госпитализации) улучшает повседневную активность [11]. Множество руководств поддерживают мультидисциплинарную стационарную оценку для определения соответствующего уровня реабилитации после инсульта [10,12], а раннее соблюдение этих руководств ассоциируется с улучшением функционального восстановления [13].
2. Для пациентов со слабостью после инсульта, но без депрессии, несколько небольших РКИ первоначально продемонстрировали пользу раннего назначения СИОЗС в сочетании с физической терапией для улучшения двигательного восстановления [14]. Однако несколько более крупных РКИ [2–4] и последующий мета-анализ не обнаружили значимой разницы в функциональном исходе при применении флуоксетина по сравнению с плацебо. В Кокрановском систематическом обзоре, включившем более 13 000 участников, не было значимых различий между группами лечения и плацебо ни в отношении инвалидности (стандартизированная средняя разница, $-0,0$ [95% ДИ, $-0,05$ до $0,05$]), ни в отношении независимости (отношение рисков, $0,98$ [95% ДИ, $0,93$ – $1,03$]) [5]. Существуют доказательства, подтверждающие снижение риска развития депрессии при раннем начале приема СИОЗС; однако это не изменило двигательного восстановления и не снизило общую зависимость. Кроме того, во всех трех недавних РКИ наблюдался повышенный риск переломов костей [2–4], а в одном также был продемонстрирован более высокий риск падений (20 [3%] против 7 [1%]; $P=0,018$) и эпилептических припадков (10 [2%] против 2 [$<1\%$]; $P=0,038$) через 6 месяцев при применении флуоксетина [3].

3. РКИ AVERT [8] сравнивало высоко дозовую, очень раннюю мобилизацию с мобильностью в рамках стандартного ухода. Протокол высоко дозовой мобилизации включал следующие компоненты: мобилизация начиналась в течение 24 часов после начала инсульта (в то время как в группе стандартного ведения она обычно начиналась через 24 часа); в группе вмешательства основное внимание уделялось активности, связанной с сидением, стоянием и ходьбой; и в этой группе было как минимум на 3 дополнительных сеанса вне постели больше, чем в группе стандартного ухода. Благоприятный исход через 3 месяца после инсульта определялся как оценка по шкале mRS 0–2. Всего было рандомизировано 2104 пациента (1:1). Результаты этого РКИ показали, что у пациентов в группе высоко дозовой, очень ранней мобилизации были менее благоприятные исходы (46% против 50%; ОШ 0,73 [95% ДИ 0,59–0,90]; $P=0,004$) по сравнению с группой стандартного ведения. В группе очень ранней мобилизации умерло 8% пациентов против 7% в группе стандартного ведения, а частота не фатальных серьезных нежелательных явлений при высоко дозовой, очень ранней мобилизации составила 19% против 20%. Мета-анализ, включивший AVERT и несколько других очень небольших РКИ, не показал пользы в функциональном исходе при очень ранней мобилизации после инсульта [6].

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Хотя это сложно изучать, оптимальная доза, частота и сроки начала стационарной реабилитации после инсульта остаются неясными и требуют дальнейшего изучения. Данные о стандартизированных методах оценки индивидуальных потребностей на основе тяжести инсульта и уровня функционирования в условиях стационара ограничены.
- Использование носимых технологий, включая акселерометры, виртуальную реальность, мониторы активности и датчики давления, в сочетании с машинным обучением может помочь пациентам и клиницистам оптимизировать движения и уточнить классификацию соответствующего уровня терапии после инвалидизирующего инсульта.
- Исследовательские исходы для стационарной реабилитации после инсульта в основном были сосредоточены на двигательном восстановлении, функциональных исходах и смерти. Следует учитывать другие показатели исходов, влияющие на зависимость и инвалидность, включая те, которые касаются когнитивных функций, коммуникации и качества жизни.

6. ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В СТАЦИОНАРЕ

6.1. Отек головного мозга (общие рекомендации)

Рекомендации по отеку головного мозга (общие рекомендации)		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
I	C-EO	1. У пациентов с обширными инфарктами головного мозга или мозжечка, имеющих высокий риск развития отека мозга и вклинения, следует провести раннее обсуждение вариантов лечения и возможных исходов с пациентами (если это осуществимо) и семьей или ближайшими родственниками для выяснения предпочтений, ориентированных на пациента, в рамках совместного принятия решений, особенно при формировании прогноза и рассмотрении вопроса о вмешательствах или ограничениях в лечении.
I	C-EO	2. У пациентов с обширными инфарктами головного мозга или мозжечка рекомендуется тщательный мониторинг пациента на предмет признаков неврологического ухудшения в течение первых дней после инсульта для быстрой оценки необходимости потенциальных вмешательств.
I	C-LD	3. У пациентов с обширными инфарктами головного мозга или мозжечка, которые подвержены повышенному риску развития злокачественного отека мозга, рекомендуется ранний перевод в учреждение, обладающее соответствующим опытом в области нейрохирургии и реаниматологии, чтобы обеспечить своевременное лечение [1].

Краткий обзор

Отек мозга после ишемического инсульта является тяжелым и угрожающим жизни осложнением. Он чаще возникает в течение первой недели после инсульта у пациентов с обширными инфарктами головного мозга и мозжечка. Поэтому рекомендуются раннее обсуждение вариантов лечения и неврологический мониторинг в учреждении, обладающем опытом в области нейрохирургии и реаниматологии.

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Отек головного мозга у пациентов с обширным инфарктом головного мозга или мозжечка может вызывать серьезные и угрожающие жизни осложнения. Хотя менее выраженный отек можно лечить консервативно, декомпрессивная хирургия эффективна для снижения смертности в случаях тяжелого отека мозга [2]. Тем не менее, существуют доказательства того, что стойкая инвалидизация встречается часто. Поэтому обсуждение с пациентом (или ближайшими родственниками) потенциальной пользы вмешательств и общего прогноза с этими вмешательствами или без них может помочь выяснить предпочтения, ориентированные на пациента, в рамках совместного принятия решений, особенно при формировании прогноза и при рассмотрении вопроса о вмешательствах или ограничениях в лечении.
2. Значительная доля пациентов с обширными инфарктами головного мозга или мозжечка демонстрирует неврологическое ухудшение вследствие отека головного мозга. В одном исследовании почти 70% случаев неврологического ухудшения произошли в первые 48 часов от начала ишемического инсульта, и только 6% случаев пришлось на 6-й день или позднее [3]. Таким образом, у

пациентов с обширными инфарктами головного мозга или мозжечка тщательный неврологический мониторинг имеет решающее значение в первые несколько дней для выявления неврологического ухудшения, вызванного отеком мозга, и оценки необходимости потенциальных вмешательств.

- У пациентов с отеком мозга вследствие обширного полушарного или мозжечкового инфаркта декомпрессивная хирургия в течение 48 часов эффективна для снижения смертности в случаях тяжелого отека мозга [2]. Кроме того, ретроспективное исследование показало, что у пациентов, перенесших декомпрессивную краниэктомию после 72 часов (по сравнению с выполненной в течение 48 часов), были повышены шансы неблагоприятного исхода при выписке [4]. Таким образом, рекомендуется, чтобы пациенты с обширными инфарктами головного мозга или мозжечка, подверженные риску злокачественного отека мозга, получали помощь в учреждении, обладающем опытом в области нейрохирургии и реаниматологии.

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Крайне важно выявить группу пациентов с риском отека мозга, которые могут получить пользу от перевода в учреждения, обладающие опытом в области нейрохирургии и реаниматологии.
- Необходимо определить оптимальную продолжительность интенсивного неврологического мониторинга у пациентов с риском отека мозга.

6.2. Отек головного мозга (медикаментозное лечение)

Рекомендации по медикаментозному лечению отека мозга		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
2a	C-LD	1. У пациентов с обширными инфарктами головного мозга или мозжечка и неврологическим ухудшением вследствие отека мозга применение осмотической терапии в качестве моста к хирургическому вмешательству является целесообразным для улучшения функционального исхода и снижения смертности.
3: нет преимуществ	B-R	2. У пациентов с обширным полушарным инфарктом в возрасте от 18 до 70 лет применение внутривенного глибенкламида не приводит к улучшению функционального исхода и не рекомендуется [1].
3: вред	C-LD	3. У пациентов с обширными инфарктами головного мозга или мозжечка и отеком мозга не следует применять гипотермию, барбитураты или кортикостероиды для лечения отека мозга из-за отсутствия доказательств эффективности и потенциального риска увеличения нежелательных явлений.

Краткий обзор

Медикаментозное лечение является важным аспектом терапии отека головного мозга у пациентов с обширными инфарктами головного мозга или мозжечка и часто служит мостом к более радикальным нейрохирургическим методам лечения.

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. В нескольких нерандомизированных исследованиях с участием пациентов с отеком мозга вследствие обширной ишемии или других причин было показано, что применение осмотической терапии (маннитол или гипертонический раствор) ассоциировалось со снижением внутричерепного давления [2–6].
2. Исследование CHARM [1] рандомизировало 535 пациентов с ОИИ в возрасте от 18 до 85 лет, которые подвергались риску развития отека головного мозга (оценка по шкале ASPECTS 1–5 или объем инфарктного ядра 80–300 мл по данным КТ-перфузии или МРТ), в группы внутривенного глибенкламида или плацебо. Исследование показало, что глибенкламид не улучшал показатель по шкале mRS через 90 дней при использовании анализа сдвига (сOR, 1,17 [95% ДИ 0,80–1,71]; $P=0,42$), а также не снижал 90-дневную смертность (отношение рисков, 1,20 [95% ДИ 0,85–1,70]; $P=0,30$).
3. Существуют ограниченные данные о применении барбитуратов, гипотермии или кортикостероидов для лечения отека мозга у пациентов с обширными инфарктами головного мозга или мозжечка. Мета-анализ 6 РКИ продемонстрировал, что применение гипотермии в качестве нейропротекции у пациентов с ишемическим инсультом не было ассоциировано с улучшением функционального исхода, но увеличивало вероятность пневмонии [7]. В одноцентровом ретроспективном исследовании с участием 60 пациентов, получавших терапию барбитуратами по поводу повышенного внутричерепного давления вследствие обширных полушарных инфарктов, было показано снижение внутричерепного давления почти у 80% пациентов, но выжили только 6% пациентов [8]. Нежелательные явления включали гипотензию, требующую применения вазопрессоров, у 33% пациентов и пневмонию у 17% пациентов [8]. Необходимы дальнейшие исследования для оценки безопасности и эффективности этих вмешательств. Несколько исследований, изучавших применение обычных или высоких доз кортикостероидов у пациентов с ишемическим инсультом, не показали клинической пользы, но выявили увеличение инфекционных осложнений [9–12].

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Необходимо провести сравнение безопасности и эффективности маннитола и гипертонического раствора у пациентов с отеком мозга.
- Следует определить оптимальную продолжительность кратковременной гипервентиляции у пациентов с отеком мозга.

6.3. Супратенториальный инфаркт (хирургическое лечение)

Рекомендации по хирургическому лечению обширного полушарного инсульта		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
2a	B-NR	1. У пациентов с обширными территориальными инфарктами головного мозга с высоким риском развития отека и вклинения снижение уровня сознания, обусловленное отеком мозга, является обоснованным триггером для отбора пациентов на декомпрессивную гемикраниэктомию [1].
I	A	2. У пациентов в возрасте ≤ 60 лет с инфарктом в бассейне СМА, у которых нарастает неврологическое ухудшение вследствие отека мозга в течение 48 часов, несмотря на проводимую медикаментозную терапию, выполнение декомпрессивной краниэтомии с пластикой твердой мозговой оболочки является эффективным для снижения смертности и улучшения функционального исхода [2–6].
2b	B-R	3. У пациентов в возрасте старше 60 лет с инфарктом в бассейне СМА, у которых нарастает неврологическое ухудшение вследствие отека мозга в течение 48 часов, несмотря на проводимую медикаментозную терапию, выполнение декомпрессивной краниэтомии с пластикой твердой мозговой оболочки может рассматриваться для снижения смертности [3,7–9].
2b	B-NR	4. У пациентов с ОИИ, получивших в/в ТЛТ и у которых развивается злокачественный отек мозга, несмотря на проводимую медикаментозную терапию, ранняя декомпрессивная краниэктомию в течение 48 часов может все же рассматриваться без дополнительных опасений по безопасности [10,11].

Краткий обзор

Злокачественный отек головного мозга после инфарктов в бассейне СМА несет значительные риски заболеваемости и смертности, серьезно влияя на функциональные исходы пациентов. Множество РКИ, включая DECIMAL, DESTINY, HAMLET, HeADDFIRST и HeMMI, установили, что ранняя хирургическая декомпрессия в течение 48 часов приводит к статистически значимому улучшению выживаемости и функционального восстановления через 12 месяцев у пациентов в возрасте ≤ 60 лет [2–6]. Однако в возрастной группе старше 60 лет ранняя хирургическая декомпрессия не продемонстрировала улучшения функциональных исходов, несмотря на статистически значимое преимущество в выживаемости [7]. Положительный эффект ранней декомпрессии сохраняется, несмотря на предшествующее проведение в/в ТЛТ [11]. Хотя оптимальный триггер для отбора пациентов на хирургическое лечение окончательно не установлен, снижение уровня сознания по сравнению с исходным использовалось в большинстве этих исследований. В отличие от плановых краниотомий, декомпрессия при злокачественном отеке мозга у пациентов с ОИИ наиболее эффективна без тугого закрытия твердой мозговой оболочки (ТМО). Открытое закрытие ТМО с расширением ассоциировалось с более эффективным выполнением процедуры, меньшим количеством осложнений и сопоставимыми показателями инфекций и ликвореи [12].

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Объединенные результаты и анализ нескольких РКИ, изучавших раннюю декомпрессивную краниэктомию по сравнению с консервативным лечением отека мозга после инфаркта в бассейне СМА, продемонстрировали значительное снижение смертности при выполнении декомпрессивной краниэктомии в течение 48 часов после развития злокачественного инфаркта СМА [1]. Триггером для декомпрессии в этих исследованиях было наблюдение за снижением уровня сознания, хотя это и не было основным клиническим фактором рандомизации.
2. Хирургическая декомпрессия в течение 48 часов после церебральной ишемии со злокачественным отеком была установлена как стандарт лечения на основе более ранних европейских РКИ: DECIMAL, DESTINY и HAMLET [2–4]. Впоследствии РКИ HeADDFIRST, Slezins и HeMMI подтвердили предыдущие выводы [5,6]. Объединенные результаты первых трех РКИ продемонстрировали значительное снижение смертности при выполнении операции в течение 48 часов после злокачественного инфаркта СМА у пациентов <60 лет с абсолютным снижением риска смертности на 50% (95% ДИ, 34–66) через 12 месяцев [1]. Через 12 месяцев умеренная инвалидность или лучше (оценка по шкале mRS 2 или 3) была достигнута у 43% (22/51) хирургической группы и 55% (22/40) выживших по сравнению с 21% всей группы консервативного лечения и 75% выживших в группе консервативного лечения. Впоследствии несколько систематических обзоров и мета-анализов подтвердили, что ранняя хирургическая декомпрессия приводит к значительному снижению смертности и тяжелой инвалидности, а также к уменьшению умеренной инвалидности [13–15]. Недавний систематический обзор и мета-анализ 4 исследований и 368 пациентов показал снижение вероятности осложнений и продолжительности процедуры в группе с открытой твердой мозговой оболочкой без более высокой частоты ликвореи или инфекций [12].
3. Основываясь на вышеупомянутых РКИ, пациенты старше 60 лет могут иметь почти двукратное снижение смертности (76% против 42% в исследовании DESTINY II) при выполнении декомпрессивной краниэктомии по поводу злокачественного инфаркта СМА в течение 48 часов от начала инсульта. Однако функциональные исходы у пожилых пациентов в этой возрастной группе, по-видимому, хуже. Через 12 месяцев умеренная инвалидность (оценка по шкале mRS 3) была достигнута у 6% всей хирургической группы и 11% выживших по сравнению с 5% всей группы консервативного лечения и 20% выживших в группе консервативного лечения. Через 12 месяцев независимости (оценка по шкале mRS ≤ 2) не достиг ни один выживший ни в одной из групп [3]. Впоследствии систематический обзор и мета-анализ 9 РКИ и 425 пациентов включил новые исследования, такие как ZHAO/DESTINY II/Li, и показал, что в

группе пациентов старше 60 лет хирургическая декомпрессия в течение 48 часов привела к статистически значимому увеличению выживаемости, но не продемонстрировала статистической значимости в благоприятном функциональном восстановлении [7–9].

4. Последующий анализ РКИ ENCHANTED показал, что в/в ТЛТ с альтеплазой в различных дозировках не влияла на исход пациента или смертность; следовательно, не было связанного с этим повышенного риска при хирургическом вмешательстве [10]. Кроме того, систематический обзор 4 исследований (98 пациентов), которым была выполнена декомпрессивная операция по поводу злокачественного отека вследствие ишемического инсульта, показал, что тромболизис не влиял на смертность, функциональный исход или малые и большие геморрагические осложнения, что служит доказательством того, что хирургическая декомпрессия по-прежнему является жизнеспособным вариантом у этих пациентов [11].

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Необходимы будущие исследования, касающиеся роли ранней хирургической декомпрессии в улучшении функционального исхода у пациентов старше 60 лет со злокачественным отеком вследствие церебральной ишемии.
- Отсутствуют доказательства высокого уровня для определения того, являются ли рентгенологические изменения или клиническое ухудшение оптимальными триггерами для выполнения декомпрессивной краниэктомии.
- Требуются будущие исследования для определения роли хирургической декомпрессии у пациентов с обширным отеком мозга после ОИИ вследствие окклюзий сонных артерий, у пациентов с геморрагической трансформацией ишемического инсульта, а также у пациентов, принимающих антиагреганты по показаниям, таким как недавно установленные стенты.
- Исследователям следует изучить комбинацию консервативной осмотической терапии с хирургической декомпрессией.

6.4. Инфаркт мозжечка (хирургическое лечение)

Рекомендации по хирургическому лечению при инфаркте мозжечка		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
I	C-LD	1. У пациентов с инфарктом мозжечка и обструктивной гидроцефалией рекомендуется проведение вентрикулостомии для улучшения неврологической функции и снижения смертности. Одновременная или последующая декомпрессивная краниэктомия может быть, как необходимой, так и не требоваться, в зависимости от таких факторов, как размер инфаркта, неврологический статус, степень компрессии ствола мозга и эффективность консервативной терапии [1–3].

I	B-NR	2. У пациентов с инфарктом мозжечка, вызывающим неврологическое ухудшение вследствие компрессии ствола мозга или при объеме инфаркта ≥ 35 мл, следует выполнить декомпрессивную субокципитальную краниэктомию с пластикой твердой мозговой оболочки для улучшения исходов и снижения смертности [1–7].
---	------	---

Краткий обзор

Инфаркт мозжечка может приводить к отеку мозжечка, который способен вызвать масс-эффект на четвертый желудочек, что ведет к обструктивной гидроцефалии и последующей компрессии ствола мозга. Размер и локализация инфаркта связаны с величиной масс-эффекта. Лечение симптоматической гидроцефалии или компрессии ствола мозга с помощью хирургических вмешательств, таких как шунтирование ликвора или декомпрессивная краниэктомию, позволяет снизить смертность. Поэтому эти состояния должны быть своевременно выявлены для быстрого хирургического лечения.

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Вентрикулостомия является общепризнанным эффективным методом лечения острой обструктивной гидроцефалии и часто эффективна сама по себе в купировании симптомов, даже у пациентов с острым инфарктом мозжечка [1,2]. Таким образом, у пациентов, у которых развиваются симптомы обструктивной гидроцефалии вследствие инфаркта мозжечка, экстренная вентрикулостомия является целесообразным первым шагом в хирургической тактике. Если шунтирование ликвора с помощью вентрикулостомии не приводит к улучшению неврологической функции, следует выполнить декомпрессивную субокципитальную краниэктомию [1–3]. Хотя риск вклинения вверх существует при выполнении только вентрикулостомии, его можно минимизировать с помощью консервативного дренирования ликвора или последующей декомпрессии, если инфаркт мозжечка вызывает значительный отек и масс-эффект [1,2].
2. Данные подтверждают эффективность декомпрессивной краниэктомии задней черепной ямки для лечения острого ишемического инсульта мозжечка с масс-эффектом [1–3]. Эта операция показана в качестве терапевтического вмешательства в случаях неврологического ухудшения, вызванного отеком вследствие инфаркта мозжечка, которое не может быть иначе купировано с помощью консервативной терапии или вентрикулостомии при обструктивной гидроцефалии [1,2]. Хирургическое лечение привело к значительным различиям в показателях смертности и функциональных исходах у пациентов с тяжелым заболеванием [8]. У пациентов с объемом инфаркта мозжечка 35 мл или более хирургическое лечение ассоциировалось со значительным улучшением благоприятных исходов при наблюдении в течение 1 года [4]. Кроме



того, в одном ретроспективном многоцентровом исследовании у пациентов, получавших лечение методом некрэктомии (например, резекции некротической ишемизированной ткани), функциональные исходы были лучше, чем у пациентов, перенесших только декомпрессивную краниэктомию (65,3% против 27,9% соответственно; $P < 0,001$) [7].

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- В настоящее время не существует универсального определения отека и/или объема инфаркта, доступного для обоснования решения о хирургическом вмешательстве. Это варьирует от исследования к исследованию.
- Шунтирование ликвора с помощью наружного вентрикулярного дренирования в одних исследованиях считается консервативным лечением, а в других — хирургическим вмешательством, что затрудняет обобщенное определение исходов после «хирургического» лечения в разных исследованиях.
- Отсутствуют строгие исследования, изучающие хирургическую технику, включая размер и локализацию краниэктомии, использование пластики твердой мозговой оболочки с расширением по сравнению с использованием твердой пластики.

6.5. Судороги

Рекомендации по контролю судорог		
Класс доказательности (COR)	Уровень доказательности (LOE)	Рекомендация
I	C-LD	1. У взрослых пациентов с непровоцированным судорожным приступом после ОИИ рекомендуется лечение, включающее противоэпилептические препараты, на основе индивидуальных характеристик пациента для снижения риска повторения приступов.
3: нет преимуществ	C-LD	2. У взрослых пациентов с ОИИ профилактическое лечение противоэпилептическими препаратами не рекомендуется для предотвращения приступов или улучшения функционального исхода [1, 2].

Краткий обзор

Ишемический инсульт повышает риск развития судорог, которые могут возникать рано (в течение первой недели) или позже, в виде неспровоцированного постинсультного судорожного приступа [3]. Постинсультные судороги связаны с повышенным риском смертности и инвалидности [4]. Недостаточно данных, чтобы обосновать фармакологическое лечение ранних судорожных приступов или рекомендовать рутинное использование ЭЭГ для мониторинга во время экстренной госпитализации. Факторы риска неспровоцированного постинсультного судорожного приступа включают ранний приступ судорог, тяжесть инсульта и вовлечение коры головного мозга [5]. Назначение противоэпилептических препаратов целесообразно после

неспровоцированного постинсультного судорожного приступа, при этом выбор препарата и продолжительность лечения зависят от индивидуальных факторов пациента.

Текст в поддержку конкретных рекомендаций

1. Учитывая отсутствие высококачественных доказательств в поддержку выбора конкретного противоэпилептического препарата, выбор должен основываться на индивидуальных факторах пациента, включая потенциальные лекарственные взаимодействия и побочные эффекты. Продолжительность терапии противоэпилептическими препаратами должна быть индивидуализирована для каждого пациента. Факторы, которые следует учитывать при определении продолжительности терапии, включают продолжительность отсутствия приступов, тяжесть судорожного приступа, а также наличие и/или тяжесть побочных эффектов от лекарства.
2. Существующих данных недостаточно для оценки эффективности профилактического применения противоэпилептических препаратов с целью предотвращения постинсультных судорожных приступов или улучшения функционального восстановления после инсульта. Проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, оценивавшее леветирацетам, было досрочно прекращено из-за недостаточного набора пациентов [1]. Другое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование изучало эффективность диазепама в отношении функционального восстановления через 3 месяца [2] и показало отрицательные результаты по первичной конечной точке. Частота приступов была вторичной конечной точкой в этом исследовании, и пост-хок анализ показал более низкую частоту приступов при применении диазепама, но только в подгруппе пациентов с инсультом в передней циркуляции с вовлечением коры [6].

Пробелы в знаниях и направления будущих исследований

- Сообщается, что судороги изменяют метаболический гомеостаз в головном мозге, но неизвестно, может ли предотвращение ранних судорог во время острой ишемии сохранить ткань мозга и/или улучшить функциональное восстановление.
- Для неспровоцированных судорог, возникающих после острого ишемического периода, сравнительная эффективность различных противоэпилептических препаратов и соответствующая продолжительность терапии неизвестны.
- Роль профилактических противоэпилептических препаратов может отличаться у детей из-за их более высокого риска судорог и требует изучения.



Библиография этого непростого и большого по объему текста доступна в оригинальной англоязычной версии данной статьи по адресу:

Stroke. 2026;57:e00–e00. DOI: 10.1161/STR.0000000000000513