

## **Принципи за лечение на мозъчния инсулт 2008**

### **Изпълнителен и Редакционен Комитети на Европейската Организация по Мозъчен Инсулт (ESO)**

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

#### **Адрес за кореспонденция**

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

#### **Ключови думи**

Принципи, превенция на мозъчния инсулт, обучение, образна диагностика, лечение в острата фаза, рехабилитация

Превод на Български език: Доц. Д-р Красен Неделчев, Д-р Александър Карамешев

Редакция на Българския текст Проф. Д-р Пенко Шотеков д.м.н.

## Глосар

---

ADC	apparent diffusion coefficient
ADL	activities of daily living
AF	atrial fibrillation
AR	absolute risk
BP	blood pressure
BW	body weight
CAS	carotid artery stenting
CEA	carotid endarterectomy
CE-MRA	contrast-enhanced MR angiography
CI	confidence interval
CIMT	constraint-induced movement therapy
CSF	cerebral spinal fluid
CSC	comprehensive stroke centres
CT	computed tomography
CTA	computed tomography angiography
CV	cardiovascular
DSA	digital subtraction angiograph
DVT	deep vein thrombosis
DWI	diffusion-weighted imaging
ECG	electrocardiography
ED	emergency department
EEG	electroencephalography
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EMS	emergency medical service
ESD	early supported discharge
ESO	European Stroke Organisation
EUSI	European Stroke Initiative
FAST	face-arm-speech-test
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
GCP	good clinical practice
GKI	glucose potassium insulin
GP	glycoprotein

---

---

HR	hazard ratio
ICA	internal carotid artery
ICP	intracranial pressure
INR	international normalized ratio
Iv	intravenous
LDL	low density lipoprotein
MCA	middle cerebral artery
MI	myocardial infarction
MRA	magnetic resonance angiography
MRI	magnetic resonance imaging
mRS	modified Rankin score
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NG	nasogastric
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NNH	numbers needed to harm
NNT	numbers needed to treat
OSA	obstructive sleep apnoea
OR	odds ratio
OT	occupational therapy
PE	pulmonary embolism
PEG	percutaneous enteral gastrostomy
PFO	patent foramen ovale
PSC	primary stroke centre
PSD	post-stroke depression
pUK	pro-urokinase
QTc	heart rate corrected QT interval
RCT	randomized clinical trial
RR	relative risk
rtPA	recombinant tissue plasminogen activator
SDB	sleep-disordered breathing
SLT	speech and language therapy

---

---

SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor
TCD	transcranial Doppler
TEE	transoesophageal echocardiography
TIA	transient ischaemic attack
TTE	transthoracic echocardiography
UFH	unfractionated heparin

---

## Предговор

Настоящата статия е актуализирано издание на Принципи за лечение на мозъчния инсулт на Европейската Инициатива за Мозъчен Инсулт (EUSI), публикувано през 2000 година [1, 2] и преведено на Испански, Португалски, Италиански, Немски, Гръцки, Турски, Литовски, Полски, Руски и Китайски език\*. Първото осъвременяване на текста беше публикувано през 2003 година [2]. През 2006 година се взе решение за по-широко сътрудничество с автори от цяла Европа, които да участват в изработването на следващото издание. Междувременно бе сформирана нова Европейска организация за лечение на мозъчните инсулти, (European Stroke Organisation (ESO)), която се зае със задачата да подготви новото издание. Съответно, новите принципи бяха изработени от членове на Редакционния комитет на EUSI и на ESO (вж. притурка). Членовете на Редакционния комитет се срещнаха в Heidelberg през декември 2007, където в продължение на 3 дни финализираха настоящия документ. Сформирани бяха 6 групи, всяка от които бе председателствана от 2 души. С цел да се избегнат лични пристрастия, никой от членовете на групата не можеше да е участвал в големи клинични проучвания, разглеждани в съответната група. В допълнение, всеки от членовете на Редакционния комитет попълни детайлизирана декларация за евентуален конфликт на интерес. Тези декларации се намират при главния редактор на списанието.

Настоящите принципи се отнасят до лечението на исхемичния мозъчен инсулт и транзиторните исхемични атаки, които понастоящем се смятат за самостоятелно заболяване. В случай, че принципите на лечение на двете заболявания се различават, това е изрично упоменато. В останалите случаи важат общи принципи на лечение. Самостоятелни принципи на лечение важат за хеморагичния мозъчен инсулт [3] и субарахноидната хеморагия. Класовете достоверност (classes of evidence) и нивото на препоръките (level of recommendations) са дефинирани в съответствие с препоръките на Европейската Федерация на Неврологичните Дружества (Таблица 1:

---

\* В България 2001, 2003 са преведени и двете издания като самостоятелни брошури, както и в книгата „Патология на каротидната артерия. Ултразвукова диагноза и лечение”, (Ред. П. Шотеков), МИ „АРСО”, София, 2008

Класификация за достоверност на диагностичните и терапевтични мерки  
(от [578])

---

	Схема за класификация на доказателства за достоверност на диагностичните изследвания	Схема за класификация на доказателства за достоверност на терапевтичните интервенции
Клас I	Проспективно проучване с широк спектър от лица със суспектно заболяване, използвайки „златен стандартен“ за определяне на случаите, при което се използва тест за „сляпо“ проследяване, и което дава възможност за преценка на подходящи тестове за диагностична точност.	Достатъчно обширно, проспективно. рандомизирано, контролно клинично проучване с неясен краен резултат при репрезентативна популация или достатъчен по обем системен преглед на проспективни рандомизирани контролни клинични проучвания с неясни изходни резултати при репрезентативни популации. Изисква се следното: а. рандомизиран подбор б. първичният резултат(и) е/са ясно дефиниран(и) в. Включващи/изключващи критерии са ясно дефинирани г. правилно отчитане на отпадналите и кръстосани случаи, които са достъчно малки по брой за да има минимална възможност за оказване на влияние при обработка на данните и д. налични са важни основни характеристики и съществена равностойност между лекуваните групи, или има съществена статистическа значимост за разграничаване.

---

Клас II	<p>Проспективно проучване на тесен спектър от случаи със суспектно заболяване или добре организирано ретроспективно проучване с широк спектър от случаи с установено състояние (по „златния стандарт“) сравнено с широк спектър от контроли, при което се използва тест за сяпо проследяване, и което дава възможност за преценка на подходящи тестове за диагностична точност.</p>	<p>Проспективно еднакво-группирано кохортно проучване при репрезентативна популация с неясни изходни резултати, което отговаря на посочените по-горе критерии от а до д или рандомизирано, контролно проучване с липса на един от критерите от а до д.</p>
Клас III	<p>Доказателства получени от ретроспективно проучване където или случаите са с установено състояние или контролите са с близък спектър и където се използва тест за „сляпо“ проследяване.</p>	<p>Всички други контролни проучвания (включително контроли с добре дефинирани истории на заболяване или пациенти използвани за собствен контрол) в представителна популация, където оценката е независима от лечението на пациента</p>
Клас IV	<p>Доказателства от неконтролирани проучвания, серии от случаи, описание на отделни случаи или мнение на експерт</p>	<p>Доказателства от неконтролирани проучвания, описание на отделни случаи или експертно мнение</p>

, Таблица 2).

Промени на принципите на лечение, в отговор на нови научни доказателства, ще бъдат отразявани в електронната версия на статията, която може да бъде намерена на страницата на ESO ([eso-stroke.org](http://eso-stroke.org)). Препоръчително е, преди да

## Принципи за лечение на мозъчния инсулт 2008

вземе важни терапевтични решения, читателят да се консултира с електронната версия на настоящите принципи на лечение.

## Увод

Мозъчният инсулт (МИ) е една от водещите причини за болестност и смъртност по света [4]. Между Източна и Западна Европа се наблюдават съществени различия по отношение на заболяемостта, разпространението и смъртността от МИ. Различия в разпространението на някои рискови фактори, с по-висока честота на артериалната хипертония и други, биха могли да бъдат причина за по-тежките мозъчни инсулти в Източна Европа [5]. Значими регионални различия са наблюдавани и в Западна Европа. МИ е най-важната причина за заболяемост и дълготрайна нетрудоспособност в Европа и демографските промени се очакват да доведат до повишаване както на заболяемостта, така и на болестността. МИ е също така втора по честота причина за деменция, най-честата причина за епилепсия при възрастни и честа причина за депресия [6, 7].

През последните десетилетия бяха публикувани различни принципи и препоръки за лечение на МИ [2, 8-18]. Наскоро излезе от печат Декларацията от Helsinborg, която е посветена на стандартите за лечение и на най-новите научни постижения в областта на МИ в Европа [19]. В бъдеще глобалното хармонизиране на принципите за лечение на МИ ще бъде основна задача на Световната Организация по МИ, подпомагана от ESO и други национални и регионални организации.

## Информационно обезпечаване на обществеността за опасността от МИ

### Препоръки

- Препоръчва се лансиране на информационни програми за информиране на обществеността за опасността и риска от МИ (**Class II, Level B**)
- Информационни програми за обучение на медицински лица (бърза медицинска помощ, спешен център) (**Class II, Level B**)

Мотото «Времето е мозък» (The time is brain) означава, че лечението трябва да започне колкото може по-рано след началото на симптомите. Следователно, намаляването на загубата на време е основна цел на доболничното обслужване на пациенти с МИ. За целта е необходимо бързо разпознаване на симптомите на МИ от самия пациент или неговите близки, незабавен контакт със службите за бърза и неотложна медицинска помощ (БНМП) и бърз транспорт до специализиран център за лечение на МИ.

Загуба на време е възможна на различни нива [20]:

- На популационно ниво, поради невъзможност да бъдат разпознати симптомите на МИ и да се осъществи контакт със службите на БНМП;
- На нивото на БНМП и спешен център, където болни с МИ получават транспорт и лечение с нисък приоритет;
- На нивото на болничните заведения, поради забавено провеждане на образните изследвания и неефикасно обслужване.

Значителни загуби на време са установени в доболничната фаза [21]: в една Португалска университетска болница загубите на време в доболничната фаза са достигнали 82% от времето от началото на симптомите до началото на лечението [22]. Научни проучвания на демографски, социални, поведенчески и клинични фактори, водещи до удължаване на доболничното време са в състояние да идентифицират конкретните цели за бъдещи информационните кампании [23, 24].

Времето от първия симптом на МИ до установяването на контакт с БНМП е основна част от доболничното време [25-28]. Основни причини за забавяне са

липсата на информация за МИ и неговите потенциални инвалидизиращи последствия, а така също и банализиране на заболяването, както и надеждата, че симптомите ще отзвучат спонтанно. Това подсказва, че информационни кампании с цел разпознаване на симптомите на МИ и промяна на отношението на обществеността към това заболяване биха могли да намалят загубите на време от началото на симптомите до установяването на контакт с БНМП.

Болните от МИ рядко са в състояние сами да потърсят медицинска помощ: най-често началният контакт се осъществява от техните близки [28-30]. Следователно информационните и образователните програми трябва да бъдат насочени не само към лица с повишен риск от МИ, но и към хората около тях.

Познаването на симптомите на МИ зависи от социо-културални фактори и лични медицински познания. Познаването на симптомите на МИ показва значими различия, като зависи от самите симптоми и от задаваните въпроси (напр. отворени въпроси или такива с няколко възможни отговора [31, 32]).

Докато повечето хора са на мнение, че МИ е заболяване изискващо спешно лечение, в действителност максимум 50% търсят незабавен контакт с БНМП. В много случаи първият контакт е с член от семейството или личния лекар, в някои от проучванията 45%-48% от болните биват насочвани към специализирания болничен център от общо практикуващ лекар [29, 33-36].

Повечето проучвания показват, че само 33% - 50% от болните разпознават правилно симптомите на МИ. Налице е разминаване между теоретичните познания и реакциите в случай на реално заболяване. Някои изследвания показват, че болни с добри теоретични познания не винаги пристигат по-рано в болничното заведение.

Най-чести източници на информация са средствата за масова информация [37-39], приятели и близки с МИ. Личен лекар или книги рядко са цитирани като източник на информация [40-44]. Източниците са различни за отделните възрастови групи – по-възрастни хора често получават информацията си от информационни кампании или от личния лекар, докато по-младите лица ползват телевизията като източник на информация [38-40].

Осем нерандомизирани проучвания са анализирали ефекта на информационни кампании върху времевите интервали от началото на

симптомите до постъпването в болницата или лечението с тромболиза [45-52]. В шест от тях информационните кампании са били насочени към обществеността, БНМП и болничните заведения, докато в останалите две проучвания кампанията е била насочена само към обществеността. Само TLL (Temple Foundation Stroke Project) е използвал контролна група [50, 51]. Всички изследвания имат така наречения «преди – след» дизайн. Броят на тромболизираните болни е нарастнал значимо след информационната кампания в проучването TLL, но ефектът е имал продължителност от около 6 месеца след приключване на кампанията [51]. Този резултат показва, че са необходими непрекъснати образователни мероприятия, за да се поддържа информираността на обществеността на високо ниво.

Образователни програми са необходими също така сред служители на БНМП и спешен център с цел да се подобри бързото диагностициране на МИ и ускори транспорта до специализирани центрове [53]. Обучението на БНМП подобрява познанията за това обществено значимо заболяване и намалява доболничните разходи на време [54].

Обучението на студенти по медицина – първокурсници по основните въпроси, касаещи МИ има за резултат трайни знания по темата след завършване на медицинското образование [55]. Значението на следдипломната квалификация е всепризнато, но образователните програми са все още твърде хетерогенни в Европа. С цел преодоляване на тези различия, някои страни (напр. Франция и Великобритания) развиват национални програми за обучение на специалисти по мозъчносъдова болест. За разлика от тях, в други страни се разчита на специализирано обучение в рамките на общоневрологичното обучение. С оглед на хармонизиране на обучението са лансирани Европейска мастер-програма по медицина на мозъчносъдовата болест (<http://www.donau-uni.ac.at/en/studium/strokemedicine/index.php>), и годишни летни училища по МИ (<http://www.eso-stroke.org>).

## Прием на болни

### Препоръки

- Незабавен контакт с БНМП и спешен транспорт до специализиран център **(Class II, Level B)**
- Транспорт с висок приоритет и предизвестяване на специализирания център, който от своя страна информира отделните звена, участващи в обгрижването и лечението на болния **(Class III, Level B)**
- Транспорт до най-близкия център, разполагащ със специализирано звено за лечение на инсулти (stroke unit), което е в състояние да предложи ултраспешно лечение **(Class III, Level B)**
- Диспечери на БНМП и персонал на линейки би следвало да бъдат обучавани да разпознават симптомите на МИ с помощта на прости инструменти като например Face-Arm-Speech-Test **(Class IV, GCP)**
- Незабавна сортировка в спешния център, клинични, лабораторни и образни изследвания, акуратна диагноза, вземане на терапевтично решение и прилагане на съответно лечение **(Class III, Level B)**
- В отдалечени райони е уместно да се използва въздушен транспорт с оглед да се осигури достъпа до специализирано лечение **(Class III, Level C)**
- Използването на телемедицина в отдалечени райони може да подобри достъпа до специализирано лечение **(Class II, Level B)**
- Болни с възможна транзиторна исхемична атака (ТИА) следва да бъдат незабавно транспортирани до медицински център, където може да им бъде предложено специализирано изследване и незабавно лечение **(Class III, Level B)**

Успешно лечение на МИ е възможно едва след като обществеността и медицинските лица започнат да възприемат МИ като спешно заболяване подобно на миокардния инфаркт и травмите [56]. На практика мнозинството от болни с МИ не получават лечение с тромболиза, поради причината, че постъпват твърде късно в един от специализираните центрове [22, 36, 57, 58].

Спешното лечение на МИ зависи от верига от действия, която има следните 4 звена:

- Бързо разпознаване и реакция на симптомите на МИ или ТИА;
- Незабавен контакт на БНМП и транспортиране с висок приоритет до специализиран център за лечение на МИ;
- Предизвестяване на специализирания център по време на транспорта;
- Незабавно обслужване в спешния център, клинични, лабораторни и образни изследвания, поставяне на акуратна диагноза, вземане на терапевтично решение и прилагане на съответно лечение.

В случай на съмнение за МИ, болните или техните близки следва да потърсят помощта на БНМП. Последната следва да разполага с валидиран електронен алгоритъм от въпроси, позволяващ надеждна телефонна диагноза на МИ [33, 59]. Диспечерите и служителите на БНМП използват прости инструменти за диагноза на МИ като например така наречения лице-ръка-говор тест (Face-Arm-Speech-Test (FAST)) [60]. Те също би следвало да бъдат в състояние да идентифицират и окажат адекватна помощ на болните, които се нуждаят от незабавни грижи, вследствие на ранни усложнения или коморбидитет, като например нарушения на съзнанието, епилептични гърчове, повръщане или хемодинамични нарушения.

Болни със съмнение за МИ биват незабавно транспортирани до най-близкия медицински център, който разполага със stroke unit и може да приложи тромболиза. Болни, чиито симптоми са настъпили преди не повече от 3 часа, следва да бъдат прегледани и транспортирани с предимство [20]. На регионално ниво следва да бъде изградена мрежа от stroke units или отделения, предлагащи организирано специализирано лечение на МИ. Обществеността, БНМП и медицинските служители следва да бъдат информирани за наличието и местоположението на тези звена за лечение на МИ [61, 62].

Лекар, който получи телефонно повикване или прегледа болен със съмнение за МИ, следва незабавно да препоръча или организира транспорт, най-добре посредством службите за БНМП, до най-близкия център за

специализирано лечение на МИ. Диспечерът от БНМП следва да информира съответния център за това, че болен с възможен МИ е на път към съответното лечебно заведение и да е в състояние да опише състоянието на болния. Близки на болния, които са в състояние да дадат информация за началото на симптомите и анамнеза на миналите заболявания, следва да придружат болния по време на спешния транспорт.

Малко на брой изследвания проучват ефекта от съкращаване на времето от началото на симптомите до пристигане в специализирания център и как това се отразява върху броя на болните, получили тромболиза. Повечето такива проучвания имат т.нар. «преди-след» дизайн, не са рандомизирани и нямат контролна група [23, 53]. Видът на интервенцията включва информационни кампании, обучителни програми, въздушен транспорт, телемедицина или реорганизация на до- и вътреболничните протоколи за мениджмънт на болни с МИ.

Директният транспорт до спешния център с линейка е най-ефективен [28, 53, 63-65]. Въздушният транспорт с хеликоптер също скъсява значимо времето необходимо за започване на лечение [66, 67] и осигурява достъпа на болни от отдалечни райони до тромболиза [68]. В смесени райони с градско и селско население комбинирането на земен и въздушен транспорт може да бъде подчинено на прости правила [69]. Сравнения между земен и въздушен транспорт не са правени засега при болни с МИ. Едно проучване у болни с травма показва по-кратки времена със земен транспорт отколкото с въздушен при разстояния до болницата по-малки от 10 мили (16 км); дори когато времето за организиране и изпращане на транспорт е кратко, въздушният транспорт се оказва по-бърз при разстояния от 45 мили (72 км) и повече [70]. Едно икономическо проучване показва, че въздушният транспорт на болни със съмнение за МИ е изгодно от икономическа гледна точка [71].

Телемедицината е реален, валиден и надежден метод за осигуряване на достъп до тромболиза на болни от отдалечени райони, в които въздушен транспорт не е възможен. Качеството на лечение, честотата на усложненията, краткосрочната и дългосрочната прогноза на болни, тромболизирани след телемедицинна консултация не се различават съществено от тези на пациенти, лекувани в университетски центрове [72-81].

Активирането на т.нар. «код МИ» води до значимо увеличение на броя на пациентите лекувани с тромболиза и на скъсяване на доболничното време [82].

Нови популационни и болнични изследвания показват повишен риск от МИ в периода непосредствено следващ ТИА [6, 83]. Спешното изследване и лечение на болни с ТИА намалява този риск [84, 85]. Тези факти подчертават значението на мерките за спешно хоспитализиране, изследване и лечение на болни с ТИА.

## Спешни мероприятия

### Препоръки

- Препоръчва се организация на доболнични и вътреболнични пътеки и системи за болни с остър МИ (**Class III, Level C**)
- Препоръчват се допълнителни изследвания като тези посочени в таблица 3 (**Class IV, GCP**)

Доболничното време допринася за 16% от общото време изтичащо между началото на клиничните симптоми до провеждането на компютърна томография (КТ) [22]. Причини за загуба на време са:

- Невъзможността МИ да бъде възприет като спешно заболяване;
- Неефективен транспорт до болницата;
- Забавяне на клиничния преглед;
- Забавяне на образните изследвания;
- Несигурност при прилагане на тромболиза [20, 21, 24].

Дефинирането на клинична пътека «Остър МИ» спомага да се оптимизира мениджмънта на болните, макар че неотдавнашен метаанализ не препоръчва въвеждането им в рутинната практика [86]. Такава клинична пътека скъсява загубите на доболнично време, времето от постъпването в болница до провеждане на клиничния преглед, КТ изследване [87, 88], времето до започване на тромболизата (door-to-needle time) [88] и в случай на интраартериална тромболиза, на времето до началото на ангиографията.

Грижата за болни с остър МИ трябва да обединява персонала на БНМП, спешен център и съдовите специалисти. Комуникацията и добрата съвместна работа на БНМП, спешен център, отделения по образна диагностика, клинични лаборатории и отделения по неврология са от изключителна важност за навременното лечение [11, 89, 90]. Обединяването на персонала на БНМП и спешен център би могъл да повиши броя на болните, получаващи тромболиза [91]. Болници, в които пациентите не постъпват директно в stroke unit, следва да разработят и въведат система, с помощта на която екипът за лечение на МИ

бива предизвестен от БНМП за наличието на болен със съмнение за МИ. Предизвестяването на спешен център и stroke unit доказано води до скъсяване на интраболничните времеви интервали [82, 92-94], повишаване на броя на тромболизираните болни [91, 92], скъсяване на болничния престой [94] и намаляване на вътреболничната смъртност [91].

Използването на инструменти за акуратна клинична диагноза на МИ е необходимо условие за ефикасния мениджмънт на болните [95]; заболявания симулиращи МИ представляват сериозен проблем [96, 97]. Инструменти за акуратна клинична диагноза на МИ като например FAST или Разпознаване на инсулт в спешна помощ (Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER)) улесняват болничния персонал в спешния център при поставянето на диагнозата [60, 96, 98].

Невролог или мозъчносъдов специалист задължително участват в мениджмънта на болните с остър МИ и следва да присъстват в спешния център [97]. Сравнително изследване на болни, прегледани в спешния център от невролог с такива, приети от не-невролог показва, че неврологът инициира по-подробни и скъпо струващи изследвания. За сметка на това, болните прегледани от невролог имат по-ниска вътреболнична смъртност и по-добра клинична прогноза след 3 месеца [99, 100].

Реорганизацията на отделенията за лечение на болни с МИ спомага за избягването на ненужен вътреболничен транспорт. Отделенията за образна диагностика следва да бъдат разположени в близост до stroke unit или спешния център, а болните с МИ следва да имат достъп с висок приоритет до тях [89]. Рентгенолозите трябва да бъдат предизвестени своевременно за пристигането на болен с МИ [89]. Едно проучване от Финландия показва, че времето от постъпване в болницата до началото на тромболизата може да бъде значимо редуциран, ако скенерът бъде преместен в близост до спешния център и бъде въведена система за предизвестие [93]. Тромболизата следва да бъде започната още в скенера или непосредствено след това. Накрая, екипът за мозъчна ангиография трябва да бъде предизвестен и готов в случаите, в които ендоваскуларно лечение е индицирано.

Писмени протоколи за лечение на болни с МИ следва да бъдат налице. Тяхното наличие има за резултат повишаване на броя на тромболизираните

болни с МИ [91]. Въвеждането на схеми за непрекъснато повишаване на качеството води до скъсяване на вътреболничните интервали [81, 101]. Показатели за качеството на лечение на болните с МИ следва да бъдат въведени както за отделните институции, така и на регионално и национално нива. Системно мониториране на времето от постъпване в болницата до провеждане на образните изследвания и до тромболиза е абсолютно препоръчително.

Докато само малка част от пациентите постъпват в критично състояние, много от болните с остър МИ имат значими патофизиологични отклонения и коморбидитети. Симптоми, позволяващи да се предвиди развитието на усложнения като малигнен мозъчен оток, кръвоизлив, повторен инсулт, хипетонична криза, инфаркт на миокарда, аспирационна пневмония, сърдечна или бъбречна недостатъчност, трябва да бъдат разпознати своевременно. Опитен невролог или мозъчносъдов специалист трябва да документира тежестта на симптомите на МИ с помощта на National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [102].

Началното клинично изследване включва:

- Изследване на дишането и на белодробната функция;
- Начални симптоми на дисфагия, най-добре с помощта на валидиран клиничен инструмент [103];
- Изследване на сърдечната функция;
- Измерване на кръвното налягане и сърдечната честота;
- Определяне на кислородната сатурация на артериалната кръв с помощта на инфрачервена оксиметрия ако това е възможно.

Едновременно с това, кръвни проби се изпращат за химичен анализ, определяне на нивото на кръвната захар, коагулационния статус, кръвна картина. Поставя се венозен път. Клиничното изследване следва да бъде допълнено от подробна анамнеза, която включва наличието на рискови фактори за МИ, сърдечни заболявания, прием на медикаменти, заболявания, които водят до хеморагична диатеза или симптоми внушаващи наличието на друго заболяване, което се манифестира с клиничната картина на МИ. Анамнеза за употреба на наркотични вещества, орални контрацептиви,

## Принципи за лечение на мозъчния инсулт 2008

инфекциозни заболявания, травма или мигрена представлява важна допълнителна информация, особено у млади индивиди.

## Специализирани центрове за лечение на МИ и отделения за мозъчни инсулти (stroke units)

### Препоръки

- Препоръчва се всички болни с остър МИ да бъдат лекувани в stroke unit **(Class I, Level A)**
- Системите на здравеопазване следва да осигурят достъп до високоспециализирана медицинска и хирургична помощ за всички болни с остър МИ, в случай че такава е необходима **(Class III, Level B)**
- Изграждането на клинични мрежи включително телемедицина е препоръчително с оглед да се увеличи достъпа до високо специализирано лечение на МИ **(Class II, Level B)**

### ***Достъп до специализирани центрове за лечение на МИ***

Болните с МИ се нуждаят от мултидисциплинарните грижи на различни специалисти, които работят съвместно в stroke unit, а част от болните ще имат нужда и от високо технологични интервенции. Системата на здравеопазване в съответната страна следва да осигури необходимата инфраструктура за тези високотехнологични грижи на болните, които се нуждаят от тях. Единствената причина, поради която даден пациент не бива лекуван в stroke unit следва да бъде състоянието му, което не изисква активно специализирано лечение. Неотдавна бяха подписани консенсусни документи регулиращи ролята на първичните и на високоспециализираните центрове за лечение на МИ [11, 104] (Таблица 4).

*Първични центрове за лечение на МИ (ПЦЛМИ)* са болнични заведения, разполагащи с обучен персонал, инфраструктура, опит и програми, които позволяват акуратна диагноза и лечение на мнозинството от болните с МИ. Някои пациенти с редки заболявания, комплексна клинична симптоматика или мултиорганни увреждания се нуждаят от високо специализирани грижи и ресурси, които не са налице в ПЦЛМИ.

*Високоспециализирани центрове за лечение на МИ (ВСЦЛМИ)* разполагат с възможности както за акуратна диагноза, така и за лечение на болшинството от болни с МИ, а така също и с високо технологични методи за медицинско и хирургично лечение (най-новите диагностични и рехабилитационни методи, специализирани лабораторни тестове, мониториране на физиологични параметри, рентгенологични ендовазални интервенции, съдова хирургия, неврохирургия).

Организирането на болничните заведения в телемедицински мрежи позволява прилагането на терапевтични методи, които доскоро не бяха възможни в по-малките лечебни заведения. Лечението с тромболиза в резултат от телемедицинска консултация е свързано с приемлив риск и добри резултати [105]. Използването на телемедицина води до повишаване на броя на тромболизираните болни [80, 106] и значимо подобряване на грижите и прогнозата на болните с МИ [80].

### ***Лечение в отделение за мозъчни инсулти (Stroke unit)***

Актуализиран систематичен обзор на литературата потвърди значимото снижение на смъртността (абсолютно снижение с 3%), инвалидността (нарастване на относителния дял на болните, които не са зависими от трети лица с 5%) и на нуждата от дългосрочна рехабилитация (снижение с 2%) у болни лекувани в stroke unit, в сравнение с тези лекувани в неспециализирано болнично отделение. Всички пациенти, независимо от техните пол, възраст, вид или тежест на МИ, имат полза от лечението в отделения за мозъчни инсулти [61, 107]. Тези резултати бяха потвърдени от проучвания в условия на рутинната клинична практика [108-110]. Макар лечението в stroke unit да е свързано с допълнителни разходи, то намалява себестойността на лечението в подострата фаза [111, 112] и, в крайна сметка, води до икономии при лечението на МИ [113-116].

Stroke unit представлява обособена територия в рамките на болничното заведение, в която се извършва специализирано лечение на болни с МИ от специализиран мултидисциплинарен екип [61]. Основните специалности в

екипа са вътрешни болести, сестрински грижи, физиотерапия, рехабилитация, говорна рехабилитация и социални грижи [117]. Координацията в мултидисциплинарния екип се осъществява с помощта на регулярни заседания, на които се планира лечението [117]. Типичните компоненти на една stroke unit включват [117]:

- Медицински изследвания и диагноза, включително образни изследвания (СТ, магнитно резонансна томография [MRI]), анализ на качеството на сестринските грижи и на терапевтичните потребности;
- Ранно комплексно лечение включващо рехабилитация, превенция на усложнения, лечение на хипоксия, хипергликемия, хиперпирексия и дехидратация;
- Продължителна рехабилитация, извършвана от координиран мултидисциплинарен екип и проучване на нуждите на болния след изписването му от лечебното заведение.

Stroke units приемат болни, които се намират в острата фаза на МИ, като лечението и рехабилитацията продължават няколко седмици, ако това е необходимо. Специализираните рехабилитационни здравни заведения приемат болните след 1-2 седмици и провеждат лечение и рехабилитация в продължение на няколко седмици, ако това е необходимо. Повечето от научните доказателства за ефективността на stroke unit идват от изследвания, проведени във ВСЦЛМИ и специализирани рехабилитационни клиники [61, 118]. Така наречените мобилни екипи (stroke teams), които лекуват болни в различни отделения в рамките на болницата, вероятно не водят до значимо повлияване на прогнозата и следователно не могат да бъдат препоръчани [119]. Такива екипи обикновено се създават в болници, които не разполагат със stroke unit.

Stroke unit трябва да е в състояние да предложи мултидисциплинарно лечение по време на целия болничен престой. По-малки лечебни заведения могат да постигнат това с едно единствено специализирано звено, но големи болници често трябва да обединяват повече на брой остри и рехабилитационни субединици.

## Диагностични изследвания

### Образни изследвания

#### Препоръки

- В случай на съмнение за МИ или ТИА се препоръчва незабавното провеждане на КТ (**Class I**) или МРТ (**Class II**), (**Level A**)
- В случаите, в които се провежда МРТ, последната задължително трябва да включва diffusion weighted imaging (DWI) и T2\*-weighted gradient echo sequences (**Class II, Level A**)
- При болни със съмнение за ТИА, леки МИ или такива със спонтанно подобряващи се симптоми се провеждат незабавно образни изследвания включително такива на мозъчните съдове (ултразвуково изследване, КТ-ангиография или МРТ-ангиография) (**Class I, Level A**)

Образните изследвания на мозъка и мозъчните съдове са важна част от изследванията на болни с МИ и ТИА. Образните изследвания на мозъка позволяват надеждна диагноза на МИ, а също и на заболявания, които погрешно могат да бъдат диагностицирани като МИ (напр. мозъчен кръвоизлив). Те също спомагат да се определи типа на МИ, а често и неговата етиология; нерядко е възможно разграничаването на необратимо увредена мозъчна тъкан от такава, която може да се възстанови, в случай че кръвообращението е бързо възстановено. Образните изследвания повлияват по този начин терапевтичните решения и спомагат да се предвиди прогнозата. Образните изследвания на мозъчните съдове дават възможност да бъде определена локализацията на артериалната оклузия и да бъдат идентифицирани болните с повишен риск от повторен МИ.

#### Основни принципи

Болни с МИ следва да получават висок приоритет при определяне на достъпа до образни изследвания, тъй като времето е от първостепенна важност. Пациенти със съмнение за ТИА или МИ следва да бъдат подложени на соматично, неврологично и образни изследвания непосредствено след пристигането им в спешния център, така че лечението да бъде започнато

колкото може по-рано. Изследванията на болни с ТИА получават същия приоритет както този на болни с МИ, тъй като 10% от тях ще претърпят МИ през следващите 48 часа. Предизвестяването на центъра за лечение на МИ и в частност на рентгенологичното отделение улеснява значимо незабавния достъп до образни изследвания. Специалистите, участващи непосредствено в лечението на МИ следва да работят в тясна колаборация с неврологичните отделения, за да могат да участват в планирането на техните ресурси.

Образните изследвания трябва да разполагат с необходимата чувствителност и специфичност за диагностициране на МИ, особено в ранната фаза на заболяването. Те следва да произвеждат надежден образен материал и да могат да бъдат провеждани при тежко болни в острата фаза. Бързи, фокусирани клинични изследвания позволяват планирането на адекватни образни изследвания. Последните следва да вземат предвид клиничното състояние на болния [120]. Така например, почти 45% от пациентите не са в състояние да толерират MRI изследвания поради тежко състояние или контраиндикации [121-123].

### Образни изследвания на болни с остър МИ

Болни, постъпили в рамките на 3 часа след началото на симптомите биха могли да се окажат кандидати за интравенозна тромболиза [124]. В повечето случаи СТ е достатъчна, за да се вземе терапевтично решение за тромболиза. Болни, постъпващи по-късно, могат да се окажат кандидати за включване в научни проучвания върху експериментални реперфузионни методи или тромболиза в рамките на удължен терапевтичен прозорец (> 3 часа).

Обикновената СТ е понастоящем широко достъпна и позволява надеждна диагноза на повечето състояния, симулиращи МИ, както и сигурна диагностика на хеморагичния мозъчен инсулт в първите 5-7 дни [125-127]. Незабавното провеждане на СТ е икономически най-изгодното изследване в острата фаза на МИ [128]; неговата сензитивност за диагноза на хроничен мозъчен кръвоизлив е за съжаление недостатъчна. Общо взето, СТ е по-малко чувствителен диагностичен метод от MRI, но разполага със същата специфичност при диагностицирането на ранни исхемични нарушения. Две трети от болните със

средно-тежко до тежко изразени симптоми на МИ имат видими СТ промени в първите часове след началото на МИ [129-133], но не повече от 50% от пациентите с леки МИ показват отклонения в СТ, особено в първите часове [134]. Специално обучение в разпознаването на ранни исхемични промени [132, 135, 136] и използването на специализирани скали [131] подобряват чувствителността на СТ при диагностицирането на ранни исхемични нарушения.

Ранните исхемични промени в СТ включват зони с намалена плътност, оток на тъканите, заличаване на кортикомедуларната разлика и повишена плътност в артериалните съдове в резултат от наличието на интралуминален тромб [137]. СТ е високо специфична за ранна диагноза на исхемични мозъчни нарушения [129, 138, 139]. Наличието на ранни СТ промени не е контраиндикация за провеждането на тромболиза в първите 3 часа от началото на симптоматиката, макар че болни с лезии заемащи територия по-голяма от една трета от територията на средната мозъчна артерия (СМА) могат да имат по-малка полза от тромболизата [124, 131, 132, 140, 141].

В някои центрове MRI е предпочитаното диагностично изследване при съмнение за МИ. В сравнение с СТ, MRI включващ специални техники за изследване на водния дифузивитет (diffusion-weighted imaging (DWI)) се отличава с по-висока чувствителност при диагнозата на ранни исхемични нарушения. Тази по-висока чувствителност е съществено предимство при диагнозата на МИ във вертебробазиларната система на мозъчното кръвообращение, на лакунарни инфаркти или малки инфаркти в мозъчната кора. МРТ може също така да диагностицира малки или хронични мозъчни хеморагии с помощта на T2\* (gradient echo) техники [142]. Важно е все пак да се подчертае, че DWI може да бъде нормален у някои болни с доказан МИ [143].

Намаленият дифузитет в DWI, измерен с помощта на наличния дифузионен коефициент (apparent diffusion coefficient (ADC)), не е абсолютно доказателство за исхемичната природа на патологичния процес. Макар че патологично променените тъкани в DWI най-често равняват дефинитивен МИ, промените в тях рядко могат да търпят и обратно развитие. Следователно, DWI не показва във всички случаи перманентно увредени тъкани [144, 145]. Тъкани с леко намалени стойности на ADC могат да бъдат необратимо увредени.

Засега не е известен праг на ADC, който надеждно да позволява да се разграничи перманентно от временно увредена тъкан [146, 147]. Други MRI техники (T2, FLAIR, T1) са по-малко чувствителни за ранната диагноза на исхемични мозъчни нарушения.

MRI е от особена важност при болни с нетипична клинична картина, варианти на МИ или редки етиологии, при които има съмнение за друго заболяване, но такова не може да бъде доказано или отхвърлено с КТ. При съмнение за дисекация на каротидната или вертебралната артерии, MRI на шията включително T1-техники потискащи сигнала от мастната тъкан са необходими, за да се докаже наличието на интрамурален хематом.

MRI е по-малко пригодна за изследване на неспокойни болни или такива с повръщане, или опасност от аспирация на стомашно съдържимо. В такива случаи се налага подържане и контрол на жизнено-важните функции особено при пациенти с опасност от хипоксия по време на изследването [123]. Рискът от аспирация на стомашно съдържимо е повишен при значителна част от болните, които не са в състояние да предпазят дихателните си пътища.

Перфузионни изследвания (СТ или MRI) и ангиография могат да бъдат проведени при определени пациенти с МИ. Например, такива с неясно начало на симптомите или закъснял прием в специализирания център с цел да подпомогнат решението в полза или срещу тромболиза. Важно е все пак да се подчертае, че няма ясни доказателства за това, че болни с определен тип перфузионни нарушения могат да имат повече или по-малко полза от тромболизата [148-151]. Избрани пациенти със запушване на вътремозъчните артерии могат да бъдат потенциални кандидати за интраартериална тромболиза, макар че фактите в подкрепа на тази хипотеза са малко [152, 153]. Болни с комбинирани оклузии на вътрешната сънна артерия (BCA) и на СМА имат по-лоша прогноза за пълно възстановяване след интравенозна тромболиза, отколкото тези с изолирана оклузия на СМА [154]. Честотата на атеросклеротичните промени в екстракраниалните мозъчни съдове е особено висока у болни с проксимални оклузии на СМА [155, 156].

Наличието на различия между обема на мозъчната пенамбра (зона от паренхимата, която може да възстанови функциите си, ако реперфузионната терапия се окаже успешна) и обема на инфарцираната зона (която не може да

възстанови функциите си дори и след успешна реперфузия) може да бъде диагностицирано със средна степен на достоверност с помощта на MRI с DWI/PWI (diffusion/perfusion imaging) [157]. Ето защо, селекцията на болни, подходящи за тромболиза на базата на образни изследвания не е доказала все още своята ефективност [158]. Съществуват също така различия по въпроса за метода, с помощта на който най-добре може да се диагностицира мозъчната пенамбра [148, 151, 159]. Квантитативното изследване на мозъчната перфузия с MRI е проблематично [160]. Налице са съществени разминавания между параметрите на мозъчната перфузия и клиничната и радиологичната прогноза [148]. КТ данни за мозъчна хипоперфузия съответстват със задоволителна точност на обема на увреденият тъкан в по-късни изследвания [149, 150], но терапевтичното значение на перфузионната КТ не е ясно на този етап.

Макар че нарастване на обема на инфаркта е често явление у болните с наличие на diffusion/perfusion mismatch (т.е. несъответствие между зоната с нарушен дифузитет и тази с хипоперфузия), близо 50% от болните без mismatch също са застрашени от нарастване на обема на МИ, което означава, че биха имали полза от тромболиза [151, 161]. Значението на “imaging/clinical” mismatch, т.е. несъответствието между големината на лезията с нарушен дифузитет (доказана с DWI) или намалена плътност (доказана с СТ) и големината на лезията, която би трябвало да се очаква на базата на клиничния синдром, все още не е ясно [162, 163]. На този етап, перфузионните изследвания с помощта на СТ или MRI или наличието на mismatch не бива да бъдат вземани под внимание, когато се обсъжда приложението на тромболиза.

Микрохеморагии могат да бъдат диагностицирани с помощта на T2\* MRI у близо 60% от пациентите с хеморагичен инсулт и са асоциирани с напреднала възраст, артериална хипертония, диабет, левкоарайоза, лакунарни инсулти и амилоидна ангиопатия [164]. Наличието на симптоматични вътремозъчни кръвоизливи след провеждане на тромболиза не е свързано с наличието на микрохеморагии на T2\* MRI преди прилагане на лечението [165].

Образни изследвания на мозъчните съдове следва да бъдат проведени незабавно с оглед идентифициране на високостепенни симптоматични стенози, които подлежат на каротидна ендартеректомия или ангиопластика. Неинвазивни изследвания с цветно-кодиран дуплекс ултразвук на екстра- и

интракраниалните съдове, СТ-ангиография (СТА), магнитно-резонансна ангиография (MRI) придобиват все по-голямо значение. Тези методи са сравнително безопасни, докато интраартериалната ангиография крие риск от 1% до 3% от болните със симптоматични каротидни стенози [166, 167]. Дигиталната субтракционна ангиография (ДСА) може да бъде използвана при определени обстоятелства, например когато други изследвания не са възможни.

Ултразвуковите изследвания, СТА и MRA позволяват надеждно изобразяване на каротидните стенози. Систематични литературни обзори и метаанализи показват, че MRA с приложение на контрастни вещества е най-чувствителният и специфичен неинвазивен метод за доказване на каротидни стенози, следван от Доплеровата сонография и СТА. MRA без прилагане на контрастни вещества е най-малко надеждният от горе изброените методи [168, 169].

Съществуват данни, показващи че ТИА във вертебробазиларната система и т.нар. леки инсулти (minor stroke) са свързани с повишен риск от мозъчносъдови рецидиви [170]. Ултразвуковите изследвания на екстракраниалните съдове са надежден метод на изследване, но тези на интракраниалните съдове от вертебробазиларната система могат да бъдат подвеждащи поради ниската си специфичност. Малко на брой данни показват, че MRA с приложението на контрастни вещества и СТА са по-надеждни методи на изследване на интракраниалните вертебрални и на базиларната артерия [171].

За разлика от други изследвания, ултразвуковите са неинвазивни и могат да бъдат бързо проведени с помощта на портативна апаратура. Ето защо те са особено подходящи при болни, които не са в състояние да толерират MRA или СТА [156]. От друга страна, изолираното провеждане на ултразвукови изследвания често предоставя лимитирана информация и изисква добре обучени специалисти.

Транскраниалната Доплерова сонография (ТДС) е подходяща за изследване на промените на мозъчните съдове в областта на мозъчната основа. Въпреки това близо 20% от болните с остър МИ, особено по-възрастни пациенти и такива с определена етническа принадлежност, могат да нямат адекватен акустичен прозорец [172]. Този проблем може да бъде решен в редица случаи с приложението на ултразвукови контрастни вещества, които в

допълнение позволяват перфузионни изследвания в острата фаза [173-175] и непрекъснато мониториране на мозъчните хемодинамични отговори [176]. Комбинацията от ултразвукови методи и МРА позволява прецизна диагностика, която не отстъпва на тази направена с помощта на ДСА [177]. Мозъчносъдовата реактивност и авторегулация са нарушени при болни с оклузивна болест на екстракраниалните съдове (най-вече стеноза или оклузия на каротидната артерия) и неадекватно колатерално кръвообращение. Тези болни имат повишен риск от мозъчносъдови рецидиви [178, 179]. ТДС е единственият метод, който позволява диагнозата на циркулиращи микроемболи [180], които са особено чести при болни с патология на големите мозъчни съдове. Циркулиращите микроемболи представляват независим прогностичен фактор за ранни мозъчносъдови рецидиви и ТИА [181]. По тази причина, циркулиращите микроемболи са били използвани като сурогатен маркер в проучвания на ефективността на тромбоцитни антиагреганти [182]. ТДС може да бъде използван в диагностиката на дясно-ляв шънт, чиято най-честа причина е персистиращ foramen ovale (PFO) [183].

Образни изследвания на болни с ТИА, леки исхемични инсулти и МИ със спонтанно подобрене

Болни с ТИА имат повишен риск от повторни мозъчносъдови исхемични нарушения (до 10% в първите 48 часа) [184]. Ето защо, те се нуждаят от спешни диагностични мероприятия, с цел лечение на съпътстващи нарушения, модифициране на рискови фактори и идентифициране на специфични лечими причини за ТИА, най-вече артериална стеноза или други източници на емболизъм. Незабавното превантивно лечение води до намаляване на честотата на МИ, инвалидността и смъртността [85, 185]. Прости точкови системи, базирани на клиничната симптоматика, дават възможност да бъдат идентифицирани високо-рискови пациенти [184]. Болни с леки исхемични инсулти (minor non-disabling stroke) или такива с МИ с бързо спонтанно подобрене имат повишен риск от повторен МИ [58].

Широка гама от заболявания на централната нервна система могат да се манифестират със симптоми на ТИА. КТ може да диагностицира със

задоволителна точност голяма част от тези заболявания (напр. вътремозъчен кръвоизлив, субдурален хематом, тумори), докато други (напр. множествена склероза, енцефалит, хипоксемична енцефалопатия и др.) са видими само на МРТ, а трети (напр. остри метаболитни нарушения) не могат да бъдат диагностицирани с образни методи на изследване. Вътремозъчният кръвоизлив е рядка причина за ТИА.

Между 20% - 50% от болните с ТИА могат да имат остри исхемични лезии на DWI [143, 186, 187]. Тези пациенти са с повишен риск от ранен инвалидизиращ МИ [187]. Въпреки това, засега няма сигурни доказателства за това, че DWI е по-добър прогностичен фактор за повторен МИ, отколкото клиничните скали [188]. Рискът от повторен инвалидизиращ МИ е също така повишен у болни с КТ-данни за МИ [189].

Възможностите на DWI да идентифицира малки по големина исхемични лезии могат да бъдат от особена полза у болни, които идват късно в болничното заведение или такива с дискретни симптоми, при които поставянето на диагнозата на базата на клиничните симптоми може да се окаже трудно [133]. T2\*-МРТ е единствения метод, който е в състояние да идентифицира хеморагии след преминаване на острата фаза, когато кръвта не е вече видима на КТ [142].

### ***Други диагностични методи***

#### **Препоръки**

- В случай на остър МИ или ТИА се препоръчва незабавно изследване на общото състояние и неврологичния статус, както и на основните физиологични параметри и рутинни кръвни изследвания (**Class I, Level A**)
- Всички болни с МИ или ТИА преминават поредица от кръвни изследвания (Таблица 3, Таблица 5)
- При всички болни с МИ или ТИА се препоръчва провеждането на 12-канална ЕКГ. Допълнително се препоръчва провеждането на продължителна ЕКГ при всички болни с МИ или ТИА (**Class I, Level A**)

- 24-часова Холтер ЕКГ се препоръчва за болни, постъпващи след преминаване на острата фаза, когато съществува съмнение за сърдечни аритмии или не се откриват алтернативни причини за МИ (**Class I, Level A**)
- Ехокардиография се препоръчва за определени болни (**Class III, Level B**)

#### Кардиологично изследване

Кардиологични и ЕКГ отклонения са често срещани при пациенти с остър МИ [190]. В частност, удължен QTc - интервал, ST депресия и инверсия на T-вълната са честа находка при острия МИ, особено този локализиран в кората на инсулата [191, 192]. Следователно, 12-канална ЕКГ следва да бъде проведена при всички болни с остър МИ или ТИА.

Сърдечно мониториране е необходимо при всички болни с цел да се изключат сериозни сърдечни аритмии. Не е ясно дали продължителната ЕКГ при леглото на болния има същото диагностично значение както Холтер-ЕКГ за диагностиката на предсърдното мъждене (ПМ) у болни с остър МИ. Чувствителността на Холтер-ЕКГ за диагностициране на ПМ у болни със съмнение за сърдечен тромбоемболизъм, които са в синусов ритъм, е по-висока от тази на рутинната ЕКГ [193]. Въпреки това, серийни 12-канални ЕКГ могат да се окажат достатъчни за да се диагностицира ПМ в условията на stroke unit [194]. Неотдавнашен литературен обзор показва, че ПМ диагностицирано за първи път е налице у 4.6% от болните с остър МИ, независимо от изходната ЕКГ и клиничното изследване [195]. Удължена продължителност на мониторирането и прилагането му при болни с не-лакунарни мозъчни инсулти може да подобри чувствителността на приложените методи за диагностика на ПМ [196].

Множество потенциални причини за МИ могат да бъдат диагностицирани с помощта на ехокардиография [197]. Въпреки това съществуват разногласия по отношение на индикациите и типа на ехокардиографията при болни с МИ или ТИА. Трансезофагеалната ехокардиография се смята за по-чувствителен метод за диагностика на потенциални кардиогенни източници на мозъчен емболизъм в сравнение с трансторакалната ехокардиография [198], независимо от възрастта на болните [199].

Ехокардиографско изследване е показано при болни с:

- анамнеза, клинични или ЕКГ-данни за сърдечно заболяване;
- съмнение за сърдечен източник на тромбоемболизъм (напр. инфаркти в множество мозъчносъдови територии или в системното кръвообращение);
- съмнение за заболяване на аортата;
- съмнение за парадоксален емболизъм;
- липса на други причини за МИ.

Трансторакалната ехокардиография е достатъчна за диагнозата на пристенни тромби, особено на такива, които са разположени в областта на върха на лявата камера. Този метод се отличава с >90% чувствителност и специфичност при диагнозата на тромби в сърдечната камера след инфаркт на миокарда [200]. Трансезофагеалната ехокардиография е високочувствителна при изследването на дъгата на аортата, лявото предсърдие и междупредсърдния септум [197]. Тя също така дава възможност за определяне на риска от бъдещи тромбоемболични нарушения у болни с ПМ [201].

Ролята на сърдечната КТ и сърдечната МРТ за диагнозата на източници на тромбоемболизъм не е била подложена на системно изследване до този момент.

Изследвания на кръвта

Изследвания на кръвта, които следва да бъдат проведени по спешност са изброени в Таблица 3. Допълнителните тестове зависят от вида на инсулта и предполагаемата етиология (Таблица 5).

## Първична превенция

Целта на първичната превенция е да се намали рискът от инсулт при асимптомни индивиди. Сравнителният риск (RR), абсолютният риск (AR), (OR), необходимият брой лекувани лица (NNT) за избягване на един съдов инцидент за една година и необходимият брой лекувани лица (NNH) за получаване на едно сериозно усложнение за година са отбелязани за всяка интервенция в Таблици 6-8.

## Съдови рискови фактори - поведение

### Препоръки

- Необходимо е редовно измерване на артериалното кръвно налягане. При високо кръвно налягане се препоръчва промяна в начина на живот и индивидуализиране на фармакологичната терапия (**Class I, Level A**) с прицелна стойност 120/80 mmHg (**Class IV, GCP**). За хипертоници (120-139/80-90 mmHg) със застойна сърдечна недостатъчност, МИ, диабет, или хронична бъбречна недостатъчност антихипертензивната терапия е индицирана (**Class 1, Level A**)
- Необходимо е редовно изследване на кръвната захар. При болни от диабет се препоръчва промяна в начина на живот и индивидуализирана фармакологична терапия (**Class IV, Level C**). При пациенти със захарен диабет, високото кръвно налягане следва да бъде настойчиво лекувано (**Class I, Level A**) с прицелни стойности под 130/80 mmHg (**Class IV, Level C**). Където е възможно, в лечението да се включи инхибитор на ангиотензин конвертирация ензим или антагонист на ангиотензиновия рецептор. (**Class I, Level A**)
- Необходимо е редовно изследване на серумния холестерол. При висок серумен холестерол се препоръчва промяна в начина на живот (**Class IV, Level C**) и лечение със статин (**Class I, Level A**)
- Препоръчва се преустановяване на тютюнопушенето (**Class III, Level B**)

- Препоръчва се преустановяване на прекомерната консумация на алкохол **(Class III, Level B)**
- Препоръчва се редовна физическа активност **(Class III, Level B)**
- Препоръчва се диета, бедна на сол и наситени масти, богата на плодове, зеленчуци и фибри. **(Class III, Level B)**
- Индивиди с повишен BMI (body mass index) се наставляват да предприемат редуцираща телесното тегло диета. **(Class III, Level B)**
- Не се препоръчват антиоксиданти, витамини и хранителни добавки. **(Class I, Level A)**
- Хормон-заместителна терапия не се препоръчва за първична превенция на исхемичен мозъчен инсулт. **(Class I, Level A)**

Здравословният начин на живот, с въздържане от тютюнопушене, ниска или средна стойност на BMI, умерена консумация на алкохол, редовни физически упражнения и здравословна диета, се свързват с понижаване на относителния риск от исхемичен инсулт (RR 0.29; 95% CI 0.14-0.63) [202].

#### Високо артериално кръвно налягане

Високото (> 120/80 mmHg) кръвно налягане (BP) е свързано с повишена обща и смъртност от съдов произход, без данни за определена гранична стойност [203]. Понижаването на кръвното налягане значително редуцира риска от инсулт и сърдечно-съдов инцидент, в зависимост от стойността на понижението. [204-206]. Кръвното налягане следва да се понижи до 140/85 mmHg или по-ниско [207]. Антихипертензивното лечение следва да бъде по-агресивно при пациенти със захарен диабет. (виж по-долу) [208]. За постигане на тези прицелни стойности, често се налага комбинация от два или повече медикамента.

Повечето проучвания, сравняващи различни медикаменти, не доказват преимущество на определен клас лекарствени средства [204, 205, 209]. Въпреки това, проучването LIFE (Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension) показва по-добри резултати на Losartan спрямо Atenolool при

пациенти с хипертония и левокамерна хипертрофия (NNT за превенция на инсулт 270) [210, 211]. Подобно проучване ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack) установява, че Chlorthalidone е по-ефективен от Amlodipine и Lisinopril [212]. Бета блокерите все още следва да се имат предвид като вариант за първоначална или последваща терапия на артериална хипертония [207]. При възрастни пациенти е показано подържане на контролирана, изолирана систолна хипертензия (систолично кръвно налягане >140 mmHg и диастолично кръвно налягане <90 mmHg) [205, 213].

### Захарен диабет

Все още няма сведения, че подобряването на гликемичния контрол понижава риска от инсулт [214]. При пациенти със захарен диабет кръвното налягане следва да се поддържа под 130/80 mmHg [208]. Лечението със статини редуцира риска от тежък мозъчно-съдов и сърдечно-съдов инцидент. [215-217].

### Хиперлипидемия

Анализът на 26 различни проучвания със статини (95,000 пациенти) показва, че заболяемостта от исхемичен мозъчен инсулт се редуцира от 3.4% до 2.7% [218]. Това е за сметка на случаите с нефатален инсулт, които намаляват от 2.7% до 2.1%. В анализа се включва и проучването The Heart Protection Study, което е отчасти и проучване за вторична превенция [219]. Това проучване установява увеличение на случаите на миопатия с едно на 10,000 лекувани пациенти на година. [219]. Няма данни, които посочват, че статините превантират случаите на мозъчен инсулт при пациенти с ниво на нискомолекулни липопротеини (LDL-холестерол) под 150 mg/dl (3.9 mmol/l).

### Тютюнопушене

Множество проучвания демонстрират, че тютюнопушенето е независим рисков фактор за исхемичен инсулт [220] при двата пола [221-225]. Тютюнопушенето при съпрузи може да се асоциира с повишен риск от инсулт [226]. Метаанализ от 22 проучвания посочва, че цигареният дим удвоява риска от исхемичен инсулт [227]. Индивиди, които преустановят пушенето намаляват риска с 50% [222]. Забраняването на тютюнопушенето на работното място би имало значителни здравни и икономически ползи. [228].

### Консумация на алкохол

Усилената консумация на алкохол (>60 гр/дн) увеличава риска от исхемичен инсулт (RR 1.69; 95% CI 1.34-2.15) и хеморагичен инсулт (RR 2.18; 95% CI 1.48-3.20). Противно на това, леката алкохолна консумация (<12 г/дн) се асоциира с редукция на всички типове мозъчен инсулт – хеморагичен (RR 0.83; 95% CI 0.75-0.91) и исхемичен (RR 0.80; 95% CI 0.67-0.96). Умерената алкохолна консумация (12–24 г/дн) също води до редукция на риска от исхемичен инсулт (RR 0.72; 95% CI 0.57-0.91) [229]. Консумацията на червено вино се съпровожда с най-съществено понижение на риска при сравнение с други алкохолни напитки. [230]. Повишението на кръвното налягане играе важна роля като посредник за въздействието на алкохолната консумация върху заболяемостта от мозъчен инсулт [231].

### Физическа активност

В метаанализ на кохортни и случай-контрола (case-control) проучвания, физически активните индивиди имат по-нисък риск от инсулт и смърт в сравнение с тези индивиди, които са с ниска физическа активност (RR 0.73; 95% CI 0.67-0.79). Умерено физически активните индивиди имат по-нисък риск от ниско активните (RR 0.80; 95% CI 0.74-0.86) [232]. Тази зависимост се дължи на положителния ефект, който оказва физическата активност върху телесното тегло, кръвното налягане, серумния холестерол и глюкозния толеранс. Физическата активност, осъществявана през свободното време (2 до 5 часа на седмица) е независимо свързана с по-леки форми на исхемичен инсулт при приемане и по-благоприятен краткосрочен изход [233].

### Диета

#### ***Плодове, зеленчуци и риба***

В редица проучвания е доказано, че богатият прием на плодове и зеленчуци се асоциира с понижен риск от инсулт (RR 0.96 за всяко покачване с 2 порции/дневно; 95% CI 0.93-1.00) [234]. Рискът от исхемичен инсулт е по-нисък при индивиди, които консумират риба поне веднъж месечно (RR 0.69; 95% CI 0.48–0.99) [235]. Приемът на пълнозърнести храни се предружава с

известна редукция на сърдечно-съдовите инциденти (OR 0.79; 95% CI 0.73-0.85), но не и на риска от исхемичен мозъчен инсулт [236]. Приемът на калций с млечните продукти се свързва с по-ниска смъртност от инсулт в японската популация [237]. Не се установява зависимост между приемът на мазнини или холестерол и нарастването на риска от инсулт при мъже [238].

В рандомизирано контролно проучване при жени, промените в диетичния режим не водят до редукция на заболяемостта от коронарни инциденти и инсулт, въпреки намалението на липидната консумация с 8,2%, и повишеният прием на зеленчуци, плодове и зърнени храни [239].

### ***Телесно тегло***

Високата стойност на индекса „телесно тегло” (BMI  $\geq 25$ ) се свързва с повишен риск от инсулт при мъже [240] и жени [241], което се опосредства основно от съпътстваща хипертония и диабет. Абдоминалното затлъстяване е рисков фактор за инсулт при мъже, но не и при жени [242]. Независимо, че намаляването на телесното тегло води до понижение в кръвното налягане, то не понижава риска от инсулт [243] [244].

### ***Витамини***

Недостатъчният прием на витамин Д се свързва с повишен риск от инсулт [245], но хранителните добавки – калций с витамин Д, не понижават риска от инсулт [246]. Комбинираните добавки от токоферол с бета-каротин не понижават риска от инсулт [247]. Метаанализ от множество проучвания с витамин Е открива, че във високи дози ( $\geq 400$  IU/d) добавките с витамин Е могат да повишат смъртността [248].

Високите нива на хомоцистеина се свързват с повишен риск от инсулт (OR 1.19; 95% CI 1.05 – 1.31) [249]. С одобрението на US Food and Drug Administration\* за обогатяване на зърнените продукти с фолиева киселина се установява известна редукция на смъртността от инсулт, в сравнение със страни, където обогатяването с фолиева киселина не се практикува [250].

---

\* Американска агенция за контрол на храните и лекарствата (Българска редакция)

Метаанализ дава заключение, че добавка от фолиева киселина може да намали риска от инсулт (RR 0.82; 95% CI 0.68-1.00) [251]. Ползата е най-голяма в проучванията с голяма продължителност на лечението или по-силна редукция на хомоцистеиновите нива, както и в страни с необогатени зърнени храни.

### *Естроген-заместителна терапия в периода след менопаузата*

Честотата на инсултите нараства бързо при жени след менопауза. Независимо, че в анализ базиран на 16 годишно проследяване на 59,337 жени в менопауза, участващи в проучването „Nurses' Health Study”, се установява съвсем слаба зависимост между заболяемостта от инсулт и естроген-заместителната терапия [252]. Според проучването HERS II, хормон-заместителната терапия (ХЗТ), при здрави жени, се асоциира с повишен риск от исхемичен инсулт [253]. При системния обзор Cochrane [254] се установява силна зависимост между ХЗТ и риска от инсулт (RR 1.44; 95% CI 1.10-1.89). Вторичен анализ на рандомизирано, контролирано проучване „Women's Health Initiative”, показва че рискът от инсулт се увеличава с ХЗТ само при жени с пролонгирана хормонална терапия (> 5 години; RR 1.32; 95% CI 1.12-1.56) [255, 256].

### **Антитромботична терапия**

#### **Препоръки**

- Лечение с ниски дози аспирин се препоръчва при жени над 45 години, които нямат повишен риск за интрацеребрален кръвоизлив и са с добър гастроинтестинален толеранс. Макар че ефектът е съвсем слаб (**Class I, Level A**)
- Ниско-дозирен аспирин, би могло да се вземе предвид за първична превенция на миокарден инфаркт при мъже, макар че не намалява риска от исхемичен инсулт (**Class I, Level A**)
- Тромбоцитни антиагреганти, различни от аспирин, не се препоръчват за първична превенция на инсулт (**Class IV, GCP**)

- Аспиринът може да се препоръча при пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които са под 65 години и без съдови рискови фактори (**Class I, Level A**)
- Ако няма контраиндикации - аспирин или орален антикоагулант (international normalized ratio [INR] 2.0-3.0) се препоръчва за пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които са на възраст между 65-75 години и нямат съдови рискови фактори (**Class I, Level A**)
- Ако няма контраиндикации, орален антикоагулант (INR 2.0–3.0) се препоръчва за пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които са на възраст над 75 години или по-млади, но имат рискови фактори като високо кръвно налягане, левокамерна дисфункция или захарен диабет (**Class I, Level A**)
- Орален антикоагулант (INR 2.0–3.0) се препоръчва за индивиди над 80 години с предсърдно мъждене (**Class I, Level A**)
- Препоръчва се при пациентите с предсърдно мъждене, които са противопоказани за орален антикоагулант, да бъде приложен аспирин (**Class I, Level A**)
- Пациентите с предсърдно мъждене, които са протезирани с механични сърдечни клапи, следва да бъдат продължително лекувани с индиректни антикоагуланти, като прицелната стойност на INR е според типа на дадената клапа, но не по-малко от INR 2-3 (**Class II, Level B**)
- Препоръчва се ниско-дозирани аспирин за превенция на съдови инциденти, при пациенти с безсимптомни каротидни (BCA) стенози >50% (**Class II, Level B**)

#### Индивиди с нисък риск

Шест големи рандомизирани проучвания са проведени за оценка на ползите от прием на аспирин за първична превенция на сърдечно-съдови инциденти при мъже и жени (47,293 на аспирин; 45,580 контроли) със средна възраст на участниците 64.4 години [257-262]. Аспиринът намалява честотата на коронарните и сърдечно-съдови инциденти, но не повлиява инсултите,

сърдечно-съдовата смъртност, както и общата смъртност [263]. При жени аспиринът намалява честотата на инсултите (OR 0.83; 95% CI 0.70-0.97) и исхемичните инсулти (OR 0.76; 95% CI 0.63-0.93) [264]. В отделно проучване с 39,876 здрави жени на възраст 45 и повече години, аспиринът редуцира честотата на инсултите (RR 0.83; 95% CI 0.69-0.99) и исхемичните инсулти (RR 0.76; 95% CI 0.63-0.93), като предизвиква незначително покачване на честотата на хеморагичните инсулти за 10 години. В това проучване аспиринът не повлиява риска от миокарден инфаркт – фатален и нефатален, както и сърдечно-съдовата смъртност [265].

За сега няма данни от употреба на други антиагреганти за първична превенция при индивиди с нисък риск.

#### Индивиди със съдови рискови фактори

Систематичен анализ на рандомизирани проучвания, които сравняват антитромботични медикаменти с плацебо при пациенти с повишено кръвно налягане и без история за предшестващ сърдечно-съдов инцидент показва, че аспиринът не намалява честотата на инсулта или сърдечно-съдовите инциденти [264]. В проучването CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance), комбинацията от аспирин и Clopidogrel показва по-ниска ефективност от аспирина – приложен самостоятелно, в подгрупата на пациенти с множество рискови фактори, но без исхемичен инцидент [266].

#### Атеросклероза на големи артерии

Пациенти с атеросклеротични патологични промени на артериите са с повишен риск от миокарден инфаркт, инсулт и сърдечно-съдова смърт. Аспиринът намалява честотата на миокардния инфаркт при пациенти с асимптоматични патологични промени на каротидните съдове [267] и намалява риска от инсулт в постоперативния период (при ендартеректомия) [268].

#### Предсърдно мъждене

Предсърдното мъждене е силен независим рисков фактор за мозъчен инсулт. Метаанализ на рандомизирани проучвания с минимум три месеца

проследяване показва, че антиагрегантите намаляват честотата на мозъчния инсулт (RR 0.78; 95% CI 0.65-0.94) при пациенти с неклапно предсърдно мъждене [269]. Valfarine (прицелна стойност INR 2.0-3.0) е по-ефективен от аспирин в превенцията на мозъчния инсулт (RR 0.36; 95% CI 0.26-0.51) [269]. Тъй като рискът от инсулт при индивиди с предсърдно мъждене варира значително, следва да се направи стратификация на риска, за да се прецени дали при даден пациент е подходяща терапия с орални антикоагуланти, аспирин или въобще няма нужда от терапия [14]. Оралните антикоагуланти са по-ефективни при пациенти с предсърдно мъждене, които имат един или повече рискови фактори, като предшестващ емболичен инцидент, възраст над 75 години, високо кръвно налягане или левокамерна недостатъчност [14]. В описания по-горе мета-анализ, абсолютната стойност на повишението на честотата на екстракраниалните кръвоизливи е по-ниска от абсолютната редукция на инсултите [269]. Проучванията WASPO (Warfarin vs. Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians) [270] и BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged) [271] демонстрират ефективност и по-добра поносимост на Valfarine у възрастни индивиди. От проучването ACTIVE W (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events) се установява, че комбинацията от аспирин и Clopidogrel е с по-ниска ефективност спрямо Warfarin, и има сходна честота на спонтанни кръвоизливи [272].

Пациенти с изкуствени сърдечни клапи, с или без предсърдно мъждене, следва да получават дълготрайно антикоагулантно лечение с прицелна стойност на INR в зависимост от типа на клапата (биологични клапи: INR 2.0-3.0; механични: INR 3.0-4.0) [273].

### ***Каротидна хирургия и ангиопластика***

#### **Препоръки**

- Каротидната ендартеректомия не се препоръчва при асимптоматични индивиди с хемодинамично-значими стенози (NASCET 60-99%), с изключение на случаите, когато има висок риск за инсулт (**Class I, Level C**)

- Каротидна ангиопластика, с или без стентирание, не се препоръчва при пациенти с асимптоматични каротидни стенози (**Class IV, GCP**)
- Препоръчва се пациентите да приемат аспирин преди и след хирургичната интервенция (**Class I, Level A**)

Редица проучвания посочват, че макар каротидната ендартеректомия на асимптоматични стенози да намалява честотата на ипсилатералния инсулт, (RR 0.47-0.54) , абсолютната полза е малка (приблизително 1% на година) [274-276], докато честотата на периоперативната смъртност и инсулт е 3%. Консервативно лечение е най-подходящия вариант за повечето асимптоматични индивиди. Само при хирургични центрове с периоперативна честота на усложненията от 3% или по-малко следва да се обсъжда хирургично лечение. Пациенти с висок риск от инсулт ( мъже със стенози над 80% и очаквана преживяемост от повече от 5 години) биха могли да имат известна полза от хирургично лечение в подходящи центрове [274, 276].

Каротидната ендартеректомия (CEA) е ефективна при млади пациенти и вероятно у по-възрастни, но без съществена полза при жени [274]. Пациенти с оклузия на ВСА, контралатерална на оперираната каротидна артерия нямат полза от ендартеректомия [277, 278]. Рискът от ипсилатерален инсулт нараства със степента на стенозата [277, 279]. От каротидна ендартеректомия има полза независимо от степента на стенозата в диапазона 60-99% [274]. Каротидната ендартеректомия не носи полза при асимптоматични индивиди, които са с очаквана продължителност на живота по-малка от 5 години. Аспиринът не бива да бъде спиран при пациенти с предстояща каротидна ендартеректомия [280]. Пациентите следва да бъдат проследявани след каротидна ендартеректомия. Все още няма данни от рандомизирани проучвания за евентуалната полза или риск от каротидна ангиопластика, в сравнение с каротидна ендартеректомия при асимптоматични пациенти [281].

## Вторична превенция

### *Оптимално поведение спрямо съдови рискови фактори*

#### Препоръки

- Редовно измерване на кръвното налягане. Понижаване на кръвното налягане се препоръчва след острата фаза, включително за пациенти с нормално кръвно налягане (**Class I, Level A**)
- Редовно изследване на кръвната захар. Препоръчва се промяна в начина на живот и индивидуализирана фармакологична терапия при диабетици (**Class IV, GCP**)
- За пациенти с диабет 2 тип, които нямат нужда от инсулиново лечение, се препоръчва лечение с пиоглитазон след инсулт. (**Class III, Level B**)
- Препоръчва се лечение със статин (**Class I, Level A**)
- Прекратяване на тютюнопушенето **Class III, Level C**)
- Прекратяване на прекомерната консумация на алкохол (**Class IV, GCP**)
- Редовна физическа активност (**Class IV, GCP**)
- Препоръчва се диета бедна на сол и наситени мастни киселини, богата на плодове, зеленчуци, и фибри (**Class IV, GCP**)
- Индивиди с наднормено тегло следва да започнат диета за отслабване (**Class IV, Level C**)
- Не са показани антиоксиданти, витамини и хранителни добавки (**Class I, Level A**)
- Хормон-заместителна терапия не е показана за вторична превенция на инсулт (**Class I, Level A**)
- Нарушения в ритъма на дишането по време на сън, като обструктивна сънна апнея, следва да бъдат лекувани с подържане на продължително, позитивно налягане в дихателните пътища (**Class III, Level GCP**)
- Персистиращият форамен овале следва да бъде затворен при пациенти с криптогенен инсулт (**Class IV, GCP**)

### Високо кръвно налягане

Метаанализ на седем рандомизирани контролни проучвания показва, че антихипертензивното лечение намалява вероятността за повторен инцидент след инсулт или ТИА (RR 0.76; 95% CI 0.63-0.92) [282]. Този анализ включва проучванията PATS (Indapamide, диуретик), HOPE (Ramipril) и PROGRESS (Perindopril, с и без Indapamide) [283-286]. Намаляването на инсултите се проявява независимо от кръвното налягане и вида на инсулта [286]. Ето защо, кръвното налягане трябва да бъде понижено и мониторирано след инсулт или ТИА. Абсолютната таргетна стойност на кръвното налягане е неясна и следва да бъде индивидуализирана, но се отбелязва полза при средна редуция с около 10/5mmHg и кръвно налягане <120/80 mmHg [287]. При положение, че се подозира хемодинамичен тип инсулт, кръвното налягане не бива да бъде рязко понижавано. Eprosartan (ангиотензин рецепторен блокер) може да бъде по-ефективен от Nifedipine (калциев антагонист) [288].

### Захарен диабет

В проспективното двойно сляпо PROactive проучване са рандомизира 5,238 пациенти с диабет 2 тип и данни за съдов инцидент към пиоглитазон и плацебо. При пациентите с предшестваш инсулт (n=486 в групата с пиоглитазон, n=498 в групата с плацебо), има тенденция за по-голяма полза от пиоглитазон по отношение комбиниран краен изход от смърт или сериозен съдов инцидент (HR 0.78; 95% CI 0.60-1.02; P=0.067). При вторичен анализ, пиоглитазонът намалява честотата на фаталния и нефатален инсулт (HR 0.53; 95% CI 0.34-0.85; P=0.0085), както и сърдечно-съдовата смъртност, нефаталния миокарден инфаркт или нефаталния инсулт (HR 0.72; 95% CI 0.52-1.00; P=0.0467) [289].

### Хиперлипидемия

В проучването SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), терапия със статин – аторвастатин, намалява случаите на повторен инсулт (HR 0.84; 95% CI 0.71-0.99) [290]. Докато в проучването Heart Protection Study симвастатин намалява съдовите инциденти при пациенти с предшестваш инсулт и редуцира инсултите при индивиди с други съдови заболявания (RR 0.76) [219]. Нито едно от тях не изследва ефикасността

според субтипозите инсулт, а в SPARCL не са включени пациенти с предполагаем кардиоемболичен инсулт [219, 290]. И при двете проучвания рискът от хеморагичен инсулт е леко повишен [219, 290]. Абсолютната редукция на риска, която се постига със статин е ниска (NNT 112-143 за година). Спирането на статин в острата фаза на инсулт, може да бъде свързано с повишен риск от смърт или зависимост [291].

#### Тютюнопушене

Не се установяват специфични данни касаещи вторичната превенция. Виж първична превенция.

#### Диета

##### ***Наднормено тегло***

Не се установяват специфични данни, касаещи вторичната превенция. /Виж първична превенция/ Редукцията на телесна маса може да бъде от полза след инсулт, тъй като намалява кръвното налягане [243].

##### ***Витамини***

Бета каротинът повишава риска от сърдечно-съдова смърт при мета-анализ от проучвания за първична и вторична превенция (RR 1.10; 95% CI 1.03-1.17) [292]. Добавките Витамин Е, не предотвратяват съдови инциденти [293]. Маслно-разтворимите антиоксиданти могат да увеличат смъртността [294].

Витамини, които намаляват нивата на хомоцистеина (фолат, В12, В6) не показват данни, че понижават честотата на повторните инсулти, дори биха могли да увеличат съдовите инциденти [295-298]. В момента вървят проучвания на тази тема [299].

#### Сънна апнея

Синдромът на сънна апнея (SDB) представлява едновременно рисков фактор и следствие на инсулт. Той се свързва с по-лоша дълговременна прогноза, както и с повишена смъртност от инсулт в бъдеще [300]. Повече от 50% от пациентите с инсулт страдат от SDB, основно във формата на

обструктивна сънна апнея (ОСА). Синдромът на сънна апнея може да се подобри спонтанно след инсулт , но може да изисква лечение. Продължителното, положително бронхиално налягане е метод на избор за лечение на ОСА. Подаване на кислород и други методи на вентилация, биха могли да бъдат от полза при дадени форми (централни) на ОСА.

#### Персистиращ форамен овале

Данни от клинични случаи и контролирани клинични проучвания демонстрират ясна асоциация между наличието на персистиращ форамен овале и криптогенен инсулт при пациенти в млада и напреднала възраст [301, 302]. Резултатите от две популационни проучвания показват еднаква тенденция, но не предоставят статистически значима асоциация [303, 304]. При пациенти само с персистиращ форамен овале общият риск за рецидив е нисък. Когато персистиращ форамен овале се комбинира с аневризма на атриалния септум, Евстахиева клапа, мрежа на Киари или се намира у пациенти с история за повече от един прекаран инсулт, рискът за повторен инцидент може да бъде значителен [305]. Ендоваскуларно затваряне на форамен овале с или без септална аневризма е подходящо при тази група пациенти [306] и може да намали риска от повторен инсулт, в сравнение с консервативно лечение [307]; За сега обаче липсват данни от рандомизирани клинични проучвания.

#### Постменопаузна хормон-заместителна терапия с естрогени

ХЗТ не предпазва от съдови инциденти и може да утежни евентуален мозъчен инсулт [308].

#### ***Антитромботична терапия***

##### **Препоръки**

- Пациентите следва да получават антитромботична терапия (**Class I, Level A**)
- Пациенти, при които не се налага лечение с антикоагуланти, следва да получават терапия с антиагреганти (**Class I, Level A**). Където е възможно, да

се прилага комбинация от аспирин с Dipyridamole или Clopidogrel самостоятелно. Като алтернатива може да се прилага аспирин или Trifusal самостоятелно **(Class I, Level A)**

- Комбинацията на аспирин с Clopidogrel не се препоръчва при пациенти с пресен исхемичен инсулт, освен в специални случаи, (напр. Нестабилна стенокардия, Non-Q миокарден инфаркт или скорошно стентирание), лечението следва да бъде провеждано до 9 месеца след събитието **(Class I, Level A)**
- При пациенти с инсулт на фона на антиагрегантно лечение се препоръчва преоценка на патофизиологията и рисковите фактори **(Class IV, GCP)**
- Орално антикоагулантно лечение (INR 2.0–3.0) се препоръчва след исхемичен инсулт, свързан с предсърдно мъждене **(Class I, Level A)**. Орално антикоагулантно лечение не се препоръчва при пациенти с коморбидни състояния като: припадъци, лош къмплайънс, неконтролирана епилепсия или гастроинтестинално кървене **(Class III, Level C)**. Напредналата възраст, сама по себе си, не е контраиндикация за лечение с орален антикоагулант **(Class I, Level A)**
- За пациенти с кардио-емболичен инсулт, несвързан с предсърдно мъждене, се препоръчва лечение с орални антикоагуланти (INR 2.0-3.0), ако рискът за рецидив е висок **(Class III, Level C)**
- Не се препоръчва лечение с орален антикоагулант след некардио-емболичен исхемичен инсулт, освен в случаите с някои специфични състояния – аортен атером, фузиформена аневризма на базиларната артерия, дисекация на шийна артерия или перистиращ форамен овале с наличие на доказана дълбока венозна тромбоза, както и при атриална септална аневризма **(Class IV, GCP)**
- Препоръчва се лечение с ниско-дозирани аспирин в комбинация с Dipyridamol при контраиндикации за орално антикоагулантно лечение **(Class IV, GCP)**

## Антиагрегантна терапия

Антиагрегантите понижават честотата на съдовите инциденти, включително нефатален миокарден инфаркт, нефатален инсулт и смърт от съдов инцидент у пациенти с предшестваш инсулт или ТИА (RR 0.78; 95% CI 0.76-0.80) [309].

### ***Aspirin***

Независимо от дозата, аспирият редуцира повторните инциденти (50 до 1300 мг/дн) [310-313], макар че високите дози (>150мг/дн) засилват страничните ефекти. При пациенти със симптоматична интракраниална атеросклероза, аспирият е със същата ефективност като оралните антикоагуланти и има по-малко странични ефекти [314].

### ***Clopidogrel***

Clopidogrel е малко по-ефективен от аспирин в превенцията на съдови инциденти (RR 0.91; 95% CI 0.84-0.97) [315]. Може да бъде по-ефективен при пациенти с висок риск (напр. такива с предшестваш инсулт, заболяване на периферните артерии, симптоматична коронарна болест или диабет) [266].

### ***Dipyridamol***

Dipyridamol има подобна на аспирин ефективност за превенция на повторен инсулт [316].

### ***Triffusal***

Triffusal има подобна на аспирин ефективност, но по-малко странични ефекти за превенция на повторен инсулт [317].

### ***Dipyridamol u Aspirin***

Комбинацията от Aspirin (38-300 мг/дн) и Dipyridamol (200 мг. със забавено освобождаване, два пъти дневно) намалява риска от: смърт по повод съдов инцидент, инсулт или миокарден инфаркт, в сравнение с аспирин - приложен самостоятелно (RR 0.82; 95% CI 0.74-0.91) [316, 318]. Dipyridamol може да

предизвика главоболие; това може да се избегне с постепенно покачване на дозата [319, 320].

### ***Clopidogrel u Aspirin***

В сравнение с Clopidogrel, при самостоятелно приложение, комбинацията от аспирин и Clopidogrel не показва по-добър ефект в превенцията на исхемичен инсулт, миокарден инфаркт, смърт със съдова генеза или рехоспитализация. [321]; за сметка на това честотата на големите и животозастрашаващи кръвоизливи се повишава с комбинацията. Подобен резултат се получава и от проучването CHARISMA, където комбинацията на аспирин с Clopidogrel не понижава риска от миокарден инфаркт, инсулт или смърт със съдова генеза, в сравнение с аспирин самостоятелно [266]. При пациенти с остър коронарен инцидент в близките 12 месеца или коронарен стент, комбинацията от Clopidogrel и аспирин редуцира риска от съдов инцидент [322].

### **Орални антикоагуланти**

Оралните антикоагуланти след некардиогенен исхемичен инсулт не превъзхождат аспирин по ефективност, но причиняват по-често кръвоизливи [323-325]. Оралните антикоагуланти (INR 2.0–3.0) намаляват риска от повторен инсулт у пациенти с неклапно предсърдно мъждене (без значение от хроничен, перманентен или пристъпен тип) [326] както и от повечето други сърдечни ембологенни източници. Антикоагулантното лечение следва да бъде провеждано продължително или поне три месеца след инсулта [327].

При пациенти с предсърдно мъждене и стабилна стенокардия, аспирин не следва да бъде добавян към лечението с орален антикоагулант [328]. Антикоагулантите могат да бъдат от полза при пациенти с атером на аортата [329], фузиформени аневризми на базиларната артерия [330] или дисекация на шийна артерия [331].

## Повторни съдови инциденти на фона на лечение с антиагрегант

Лечението на пациенти с повторен съдов инцидент на фона на антиагрегантно лечение остава неясно. Следва да бъдат търсени други причини за инсулт. Да се вземат предвид алтернативни лечебни стратегии: без промяна в терапията, смяна с друг антиагрегант, добавяне на друг антиагрегант или употреба на орален антикоагулант.

## **Хирургично лечение и ангиопластика**

### **Препоръки**

- Каротидна ендартеректомия се препоръчва за пациенти с 70-99% стенози (NASCET критерии) **(Class I, Level A)**. Каротидна ендартеректомия следва да бъде извършвана само в центрове с периперативна честота на усложненията (всички типове инсулт и смърт) не повече от 6% **(Class I, Level A)**
- Препоръчва се каротидна ендартеректомия да бъде осъществена възможно по-скоро след исхемичния инцидент, в идеален случай в рамките на две седмици **(Class II, Level B)**
- Каротидна ендартеректомия може да бъде показана при определени пациенти със стенози от 50–69% (NASCET); мъже със скорошни хемисферни симптоми е по-вероятно да имат полза **(Class III, Level C)**. Каротидна ендартеректомия за стенози от 50–69% (NASCET) следва да бъде проведена само в центрове с честота на периперативните усложнения под 3% **(Class I, Level A)**
- Каротидна ендартеректомия не се препоръчва за пациенти със стенози под 50% (NASCET) **(Class I, Level A)**
- Пациентите остават на лечение с антиагрегант и преди, и след операцията **(Class I, Level A)**
- Каротидната перкутанна транслуминална ангиопластика и/или стентирание, се препоръчва само за определени групи пациенти **(Class I, Level A)**. Тази интервенция следва да бъде ограничена в следните групи пациенти с високостепенни, симптоматични каротидни стенози: пациенти с

контраиндикации за ендартеректомия, стеноза на недостъпно хирургически място, рестеноза след ендартеректомия и пострадиационна стеноза (**Class IV, GCP**). Пациентите да получават комбинация от аспирин с клопидогрел точно преди и поне един месец след стентирането (**Class IV, GCP**)

- Ендоваскуларното лечение би следвало да се има предвид при пациенти със симптоматични интракраниални стенози (**Class IV, GPC**)

### Каротидна ендартеректомия

Каротидната ендартеректомия намалява риска от повторен инвалидизиращ инсулт или смърт (RR 0.52) при пациенти с високостепенни стенози (70-99% по NASCET) на ипсилатералната вътрешна сънна артерия [332-334]. Пациенти с по-лекостепенни ипсилатерални стенози (50-69% по NASCET) също могат да имат известна полза от хирургично лечение [334]. Хирургичната интервенция е потенциално вредна при пациенти с леки до средностепенни стенози (<50% по NASCET) [334]. Степенуването на стенозичните процеси следва да бъде извършвано според критериите на NASCET. Въпреки че ECST (European Carotid Surgery Trialists) и NASCET използват различни методи на измерване, възможно е преобразуване на процента стеноза, измерен по единия метод, в другия [335].

Каротидна ендартеректомия следва да бъде изпълнена възможно най-скоро (в идеалния случай 2 седмици) след последния мозъчно-съдов инцидент [336]. Хирургичната интервенция има важно значение за превенцията на бъдещ инсулт. Каротидната пач-ангиопластика (carotid patch angioplasty) може да намали риска от периперативна артериална оклузия и рестеноза [337].

Възрастни пациенти (>75 години) без органична недостатъчност или сериозна сърдечна дисфункция имат полза от каротидна ендартеректомия (CEA) [336]. Жени с високостепенна (>70%) симптоматична стеноза следва да бъдат подложени на CEA, докато жени със средностепенни стенози трябва да се лекуват консервативно [338]. Пациенти с amaurosis fugax, високостепенна стеноза и високорисков прифил следва да се имат предвид за каротидна ендартеректомия. Пациентите с amaurosis fugax и малко рискови фактори имат

по-голяма полза от консервативно лечение. Пациенти с ниско-средностепенни интракраниални и високостепенни екстракраниални стенози следва да се имат предвид за каротидна ендартеректомия.

Пациенти с лакунарен инсулт имат по-малка полза от CEA [339]. Пациенти с левкоарайоза носят повишен периперативен риск [340]. Оклузия на контралатералната ВСА не е контраиндикация за провеждане на CEA, но се съпътства с повишен периперативен риск. Пациенти със стеноза близка до оклузията имат гранична полза от каротидна ендартеректомия.

### Каротидна ангиопластика и стентирание

Няколко проучвания са проведени за сравнение на каротидната ендартеректомия и каротидното стентирание (CAS) за вторична превенция на инсулт [341-344]. Трябва да се има предвид, че в проучването SAPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) са включени (повече от 70%) асимптоматични пациенти и следователно получените данни не може да се ползват за вземане на решения относно вторичната превенция [343]. В проучването CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study) по-голямата част от пациентите в ендоваскуларната група са претърпели ангиопластика и само 26% са стентирани [344]. Двете най-скорошни проучвания дават различни резултати. Проучването SPACE (Stent-protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy in symptomatic patients) показва данни, които са на границата относно ползата от CAS в сравнение с CEA. При крайно събитие смърт или ипсилатерален инсулт до 30 ден, честотата на инцидентите след 1,200 пациента са съответно 6,8% за CAS и 6,3% за CEA (абсолютна разлика 0,5%; 95% CI -1,9% to +2,9%; P=0,09) [342]. Френското проучване EVA3S (Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis) бе предсрочно прекратено след включване на 527 пациента, поради проблеми с безопасността и липса на ефективност. Сравнителният риск (RR) от инсулт или смърт след CAS, в сравнение с CEA, е 2,5 (95% CI 1,2-5,1) [341]. Осъвременен мета-анализ на тези проучвания разкрива значително по-висок риск от смърт и инсулт в първите 30 дни след стентирание, в сравнение с ендартеректомия. (OR 1,41; 95% CI 1,07-1,87; P=0,016). Значителна хетерогенност на резултатите се открива при този

анализ ( $P=0.035$ ) [345]. След перипроцедурния период, малко ипсилатерални инсулти са установени при всяка от двете процедури. (табл 9)

Интракраниална оклузия

### ***Интра-екстракраниална анастомоза***

Анастомоза между суперфициалната темпорална и средната мозъчна артерия (СМА) не носи полза за превенцията на инсулт, при пациенти със стеноза или оклузия на ВСА или СМА [346].

### ***Стентирание на интракраниални артериални стенози***

Пациенти със симптоматични интракраниални стенози  $\geq 50\%$  са с повишен риск от повторен инсулт както в предната, така и в задната циркулация (12% след 1 година и 15% след 2 години в руслото на стенозираната артерия) [314, 347]. Високостепенни стенози ( $\geq 70\%$ ) носят по-висок риск от средностепенни (50% до  $< 70\%$ ) [347]. След стентирание, повторни инсулти се откриват в около 5-7% от пациентите със средностепенни или високостепенни стенози за период от 1 година, и в около 8% след 2 години [348, 349]. Известно е обаче, че честотата на усложненията след ангиопластика или стентирание може да достигне 6% [350-352]. Все още няма рандомизирани контролирани проучвания за оценка на ангиопластиката, стентирането или и двете за интракраниални стенози. Няколко нерандомизирани проучвания показват приложимост и приемлива безопасност на интракраниалното стентирание, но рискът от рестеноза остава висок [352, 353].

## Общо лечение на инсулт

### Препоръки

- Периодично изследване на неврологичен статус, пулс, кръвно налягане, телесна температура и сатурация се препоръчва за 72 часа при пациенти със значителен персистиращ неврологичен дефицит (**Class IV, GCP**)
- Препоръчва се приложение на кислород при сатурация под 95% (**Class IV, GCP**)
- Редовно мониториране на водно-електролитния баланс на организма се препоръчва при пациенти с тежък инсулт или трудности в преглъщането. (**Class IV, GCP**)
- Физиологичен разтвор (0,9%NaCl) се препоръчва за компенсиране на загубите на течности в първите 24 часа след инсулта (**Class IV, GCP**)
- Рутинно понижаване на кръвното налягане не се препоръчва след остър инсулт (**Class IV, GCP**)
- Внимателно понижаване на кръвното налягане се препоръчва при пациенти с екстремно високи стойности на кръвното налягане (>220/120 mmHg) при последователни измервания, тежка сърдечна недостатъчност, дисекация на аортата или хипертензивна енцефалопатия (**Class IV, GCP**)
- Рязкото смъкване на кръвното налягане следва да се избягва (**Class II, Level C**)
- Препоръчва се ниското кръвно налягане, което е в резултат на хиповолемия или асоциирано с неврологична увреда, да бъде лекувано с повишаващи обема плазмозаместващи разтвори (**Class IV GCP**)
- Мониториране на нивото на кръвната захар (**Class IV, GCP**)
- Лечение с инсулин при нива на серумната глюкоза >180 mg/dl (>10 mmol/l) (**Class IV, GCP**)
- Препоръчва се тежката хипогликемия (<50 mg/dl [<2.8 mmol/l]) да бъде лекувана с вливания на декстроза и 10-20% глюкоза (**Class IV, GCP points**)
- Препоръчва се при наличие на пирексия (температура >37.5°C) вниманието да бъде насочено към търсене на съпътстваща инфекция (**Class IV, GCP**)

- Лечението на високата температура ( $>37.5^{\circ}\text{C}$ ) следва да се провежда с парацетамол и вентилация (**Class III, Level C**)
- При имунокомпетентни пациенти не се препоръчва профилактика с антибиотици (**Class II, Level B**)

Терминът „общо лечение” се отнася за лечебните стратегии насочени към стабилизиране на критично болни пациенти, с оглед овладяване на системните проблеми, които могат да нарушат възстановителния процес при болните с инсулт; справянето с тези проблеми е основна част от лечението на един инсулт [2, 104]. Общото лечение включва грижи за дихателната система и сърдечната дейност, грижи за водно-електролитния баланс, контрол на кръвното налягане, превенция и лечение на състояния като: гърчове, венозна тромбоемболия, дисфагия, аспирационна пневмония, други инфекции, декубитуси, както и инцидентно повишаване на интракраниалното налягане. За много от аспектите на общото инсултно лечение все още няма адекватни данни от рандомизирани проучвания.

Честа практика е активното изследване на неврологичен статус и витални показатели като: кръвно налягане, пулсова честота, сатурация, кръвна захар и температура. Неврологичният статус може да бъде мониториран, чрез специални неврологични скали – „NIH Stroke Scale” [102] или „Scandinavian Stroke Scale” [354]. Съществуват малко директни данни от рандомизирани проучвания, които показват колко интензивен мониторинг следва да се осъществява, но в отделенията за остри инсулти „Stroke Units” [117] е честа практика да се извършва наблюдение на поне 4 часови интервали в първите 72 часа след инсулт. Клинични проучвания, използващи продължителна телеметрия [355, 356] предполагат наличие на известна полза от по-интензивно наблюдение, с по-ранна детекция на усложнения и съкратен болничен престой. Въпреки това за сега няма еднозначни данни по този въпрос. В практиката се осъществява по-интензивно наблюдение на определени групи от пациенти, като: болни с нарушение на съзнанието, прогресиращ неврологичен дефицит или данни за сърдечно-респираторно заболяване. Интензивен мониторинг се изисква в първите 24 часа след тромболиза. По-инвазивни процедури, като:

централен венозен път или измерване на интракраниалното налягане се прилагат само при строго подбрани групи болни.

### ***Белодробна функция и протекция на дихателните пътища***

Нормалната дихателна функция с адекватна кръвна оксигенация е важен фактор в етапа на остър инсулт за спасяване на исхемичната мозъчна тъкан, въпреки че няма убедителни данни за ефект от рутинното прилагане на кислород при всички пациенти с остър инсулт [357]. Установяването и лечението на хипоксия се счита за важно при индивиди с обширен ствол или хемисферен инсулт, гърчова активност или усложнения като: пневмония, сърдечна недостатъчност, белодробна емболия или обостряне на ХОББ. Кръвната оксигенация обикновено се подобрява от прилагането на 2-4 литра кислород перназално. Изкуствена вентилация може да се наложи при пациенти със сериозно увредена дихателна функция. Важно е, преди вземането на решение за изкуствена вентилация, да се имат предвид общата прогноза, съпътстващите заболявания, както и предполагаемите желания на самия пациент.

### ***Грижи за сърдечната функция***

Сърдечни аритмии, особено предсърдно мъждене, са сравнително чести след инсулт. Срещат се и усложнения като: сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, внезапна смърт и др. [358, 359]. При значителна част от болните с инсулт се установяват повишени нива на серумните тропонини, индициращи сърдечна увреда [360]. На всеки пациент с инсулт следва да бъде направена начална ЕКГ. Препоръчва се сърдечно мониториране за откриване на евентуално предсърдно мъждене. Оптимизирането на сърдечния дебит, чрез подържане на високо-нормално кръвно налягане и нормална сърдечна честота е стандартен елемент от лечението на мозъчния инсулт. За корекция на хиповолемия често се ползват плазмозаместващи разтвори, употребата на инотропни медикаменти не е рутинна практика. Увеличението на сърдечния дебит може да подобри церебралната перфузия. При дадени случаи може да се наложи регулиране на сърдечния ритъм, чрез медикаменти, кардиоверзио или имплантация на сърдечен стимулатор (pacemaker).

### ***Поддржане на оптимален водно-електролитен баланс***

Много от пациентите с инсулт са в дехидратирано състояние при постъпването и това се асоциира с лоша прогноза [361]. Макар че данните от клинични проучвания са ограничени, включването на венозни разтвори се счита за важен елемент от поведението при остър инсулт, особено при пациенти с риск от дехидратация, поради нарушено съзнание или нарушено гълтане. Опитът в поведението при хипергликемия подкрепя избягването на декстроза в ранната фаза след инсулт [362]. По-специализираната течно-заместителна терапия с хемодилуция не е показала, че подобрява крайния изход от инсулт [363].

### ***Поддржане на адекватно кръвно налягане***

Мониторингът и лечението на кръвното налягане е противоречив въпрос в поведението при остър инсулт. Пациентите с най-високи и най-ниски стойности на кръвното налягане в първите 24 часа след инсулт, по-често имат ранно влошаване на неврологичната симптоматика и по-лоша прогноза [364]. Ниско или ниско-нормално кръвно налягане при започващ инсулт е необичайно [365], и вероятно се дължи на голям церебрален инфаркт, сърдечна недостатъчност, исхемия, хиповолемия или сепсис. Обичайно кръвното налягане може да бъде повишено с адекватна рехидратация с кристалоидни разтвори (физиологичен разтвор). При пациенти с нисък сърдечен дебит в определени случаи може да има нужда от инотропни медикаменти. В клинични проучвания активното повишаване на ниско кръвно налягане при пациенти с остър инсулт не показва ясни резултати.

Систематичен преглед върху разнообразни модифициращи кръвното налягане медикаменти, не дава убедителни данни, че активното въздействие върху кръвното налягане след остър инсулт влияе върху крайния изход [366]. Малки проучвания, чрез изследване на маркери на мозъчния кръвоток (SPECT) са доказали, че нито Perindopril, нито Losartan редуцират мозъчния кръвоток, при прилагане в интервала 2-7 ден от началото на инсулт [367]. Няколко проучвания в момента изследват дали кръвното налягане трябва да се понижава след остър инсулт и дали антихипертензивната терапия трябва да се

продължи, или спре в първите няколко дни след инсулта [368, 369]. При отсъствие на надеждни данни от клинични проучвания, много клиницисти са съставили протоколи за поведение при екстремно високи стойности на кръвното налягане. В някои центрове е честа практика да се започва внимателно понижаване на кръвното налягане, когато е над 220mmHg – систолично и над 120 mmHg - диастолично. В много центрове обаче, понижаване на кръвното налягане се предприема само при наличие на тежка сърдечна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност, дисекация на агсус аортае или злокачествена хипертония. При пациенти, подлежащи на тромболиза, честа практика е избягване на стойности на систоличното кръвно налягане над 185 mmHg.

Прилагането на Nifedipine сублингвално следва да бъде избягвано, поради риск от рязко смъкване на кръвното налягане [370]. В САЩ често се използва венозно прилагане на лабеталол или урападил. Натриев нитропрусид се прилага понякога.

### ***Кръвна захар - поведение***

Хипергликемия се установява при до 60% от пациентите с инсулт без история за диабет [371, 372]. Хипергликемията след остър инсулт се свързва с по-голям обем на инфарктното огнище и корово ангажиране, както и с по-лош функционален изход [373-375]. Съществуват ограничени данни по въпроса, дали активното редуциране на кръвната захар при остър инсулт води до подобър изход за пациента. Най-голямото рандомизирано проучване за ефекта на кръвноразхарната редукция, чрез инфузия на глюкозно-калиев инсулин (GKI) [362], в сравнение с инфузия на стандартен физиологичен разтвор, не открива разлика в смъртността или функционалния изход, при пациенти с леко до средно повишени стойности на кръвната захар (средно 137 mg/dl [7.6 mmol/l]). Режимът на GKI се свързва с епизоди на хипогликемия. Понастоящем рутинното прилагане на GKI при пациенти с умерена хипергликемия не се препоръчва. Макар, че съществува практика в „stroke units” да се понижава кръвната захар при нива превишаващи 180 mg/dl (10 mmol/l) [117]. Прилагането на интравенозен физиологичен разтвор и избягването на глюкозни разтвори в

първите 24 часа след инсулт е честа практика и води до понижаване на кръвната захар. [362].

Хипогликемията ( $<50\text{mg/dl}$  [ $2.8\text{ mmol/l}$ ]) може да симулира остър исхемичен инсулт и се препоръчва да се приложи венозно декстроза болус или инфузия на 10-20% глюкоза [376].

### ***Телесна температура – поведение***

При експериментални инсулти, хипертермията се свързва с увеличен обем на инфарктното огнище и по-лош краен изход [377]. Повишената температура може да бъде с централен произход или от съпътстваща инфекция и се свързва с по-лош клиничен изход [378-380]. Повишената температура следва да насочи към търсене на инфекция и да се лекува, където е възможно. Проучванията с антипиретици показват нееднозначни резултати, но лечението на повишената температура ( $>37.5^{\circ}\text{C}$ ) с парацетамол е честа практика при пациенти с инсулт.

## Специфично лечение

### Препоръки

- Венозно приложение на recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) (0.9 mg/kg ТТ, максимум до 90 mg), като 10% от дозата се поставят болус, а останалото чрез инфузия за 60 минути. Това лечение се препоръчва в 3 часов интервал от началото на исхемичен инсулт (**Class I, Level A**)
- Венозното приложение на rtPA може да е от полза и при остри исхемични инсулти отвъд 3-часовия диапазон, (**Class I, Level B**) но не е препоръчително като рутинна клинична практика.
- Употребата на мултимодални образни критерии може да е от полза при селекция на пациенти за тромболиза, но не се препоръчва за рутинната практика (**Class III, Level C**)
- Препоръчва се кръвно налягане от 185/110 mmHg или над тези стойности да се понижи преди тромболизата (**Class IV, GCP**)
- Венозен rtPA може да се приложи при пациенти с гърчова симптоматика в началото на инсулта, ако неврологичният дефицит се дължи на остра мозъчна исхемия (**Class IV, GCP**)
- Допуска се (при определени случаи) прилагане на венозен rtPA при пациенти под 18 и над 80 години, макар че това е извън настоящите Европейски препоръки (**Class III, Level C**)
- Интраартериално лечение на остра МСА оклузия в 6 часов интервал се препоръчва като вариант (**Class II, Level B**)
- Артериална тромболиза се препоръчва за остра базиларна оклузия, при специално подбрани пациенти (**Class III, Level B**). Венозна тромболиза за базиларна оклузия е приемлива алтернатива, дори след 3 часов интервал (**Class III, Level B**)
- Препоръчва се аспирин (160–325 mg loading dose) да се приема в 48 часов интервал след исхемичен инсулт (**Class I, Level A**)

- Ако се планира или е проведена тромболитична терапия, не се препоръчва прилагането на аспирин и други антитромботични медикаменти в рамките на 24 часа (**Class IV, GCP**)
- Употребата на други антиагреганти (самостоятелно или в комбинация) не се препоръчва в началото на остър исхемичен инсулт (**Class III, Level C**)
- Приложението на glycoprotein (GP) IIb-IIIa инхибитори не се препоръчва (**Class I, Level A**)
- Ранно приложение на нефракциониран хепарин, нискомолекулен хепарин или хепариноиди не се препоръчва за лечение на пациенти с остър инсулт. (**Class I, Level A**)
- Понастоящем няма препоръки за лечение на пациенти с исхемичен инсулт с невропротективни субстанции (**Class I, Level A**)

### ***Тромболитична терапия***

#### Венозен тъканен плазминогенен активатор

Тромболитична терапия с рекомбинантен тъканен плазминогенен активатор (rtPA) (0.9 mg/kg телесно тегло, максимум 90mg) в 3 часов интервал от началото на инсулта, значително подобрява изхода при пациенти с остър исхемичен инсулт [124]. NNT за постигане на благоприятен клиничен изход след 3 месеца е 7. Обратно, в проучването ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) и ECASS II не се демонстрира статистически значимо превъзходство на rtPA лечение при 6 часов интервал [381, 382]. Проучвания с rtPA, включващи 2,889 пациенти, са показали значително редуциране на смъртните случаи и случаите на тежка инвалидизация (OR 0.83; 95% CI 0.73-0.94) [383]. Сборен анализ на индивидуални данни от rtPA проучвания показва, че дори в 3 часовия терапевтичен прозорец, по-ранното лечение се съпровожда от по-добър изход (0-90 мин: OR 2.11; 95% CI 1.33 to 3.55; 90-180 мин: OR 1.69; 95% CI 1.09 to 2.62) [384]. Този анализ предполага наличие на полза до 4,5 часа. Настоящи проучвания (ECASS III, IST-3) изследват ползите от приложението на rtPA отвъд 3 часовия интервал.

Проучването NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) показва, че степента на ранните исхемични промени (чрез ASPECT score) не оказва влияние върху терапевтичния отговор в рамките на 3-часовия прозорец [385]. Въпреки това, Европейските агенции за регулиране не приемат rtPA лечение при пациенти с тежък инсулт (NIHSS  $\geq 25$ ), разширени ранни исхемични промени на компютърна томография (CT-scan) или възраст над 80 год (за разлика от протоколите в САЩ). Независими проучвания посочват, че лечението с rtPA, приложен в рамките на 3 часа от началото на инсулт е безопасно и ефективно, при пациенти над 80 години [386-388], но по-рандомизирани проучвания тепърва предстоят. Ефектът на пола върху отговора на лечението с rtPA е несигурен [389].

Тромболитичната терапия изглежда е безопасна и ефективна в широк диапазон от лечебни заведения, ако диагнозата е поставена от лекар специалист в областта на исхемичните инсулти и СТ е оценен от опитен специалист [390-392]. Когато е възможно, рисковете и ползите от rtPA следва да бъдат дискутирани с пациента и неговото семейство, преди началото на лечението.

Кръвното налягане трябва да е под 185/110 mmHg преди и през първите 24 часа след тромболизата. Понижаване на високото кръвно налягане се препоръчва [124]. Нарушения на протокола се свързват с по-висока честота на смъртни случаи [393, 394].

Продължителното изследване с транскраниален ултразвук се свързва с повишена честота на ранни реканализации след приложение rtPA в малко рандомизирано проучване [395]. Този ефект може да бъде подпомогнат с прилагане на микромехурчета [396]. Въпреки това, рандомизирано клинично проучване беше преждевременно спряно по неясни причини.

Венозното приложение на rtPA може да бъде от полза също и за остри исхемични инсулти след 3 час, но не се препоръчва в рутинната практика. Употребата на мултимодални образни критерии, може да бъде полезна за селекция на пациенти. Няколко големи обсервационни проучвания показват

подобрена сигурност и вероятно по-голяма ефективност, при пациенти лекувани с венозен rtPA отвъд 3 часовия интервал, на базата на усъвършенствани образни изследвания [133, 158, 397, 398]. Обаче, наличните данни за mismatch (клинично/образно несъответствие) , определени с мултимодална MRI или СТ, са твърде ограничени за да определят тромболизата в рутинната практика (виж главата образна диагностика) [151].

Пациенти с гърчова симптоматика в началото на инсулта, са изключени от тромболитичните проучвания, поради потенциалната възможност за объркване със следпристъпния феномен на Todd. Серии от клинични случаи предлагат употреба на тромболиза при такива пациенти, когато има данни за нов исхемичен инсулт [386].

С помощта на Post hoc анализи са идентифицирани следните потенциални фактори, свързани с повишен риск от интрацеребрално кървене след прилагане на rtPA [399]:

- повишена кръвна захар;
- анамнеза за захарен диабет;
- гранична тежест на симптоматиката;
- напреднала възраст;
- удължено време до лечението;
- предходна употреба на Aspirin;
- анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност;
- ниска плазминоген активатор инхибиторна активност;
- нарушения на NINDS протокола.

Въпреки това нито един от тези фактори не променя общата полза от rtPA.

#### Други венозни тромболитици

Венозното приложение на Streptokinase се свързва с неприемлив риск от хеморагия и смърт [400, 401]. Венозното приложение на Desmoteplase от 3 до 9 часа след остър исхемичен инсулт при пациенти, подбрани на основата на perfusion/diffusion mismatch се свързва с по-висока честота на реперфузия и по-благоприятен клиничен изход в сравнение с плацебо, в две малки

рандомизирани проучвания (RCTs) [402, 403]. Тези резултати не са потвърдени във фаза III на DIAS (Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke) проучването, но този агент ще се изследва още.

#### Интраартериална и комбинирана (IV + IA) тромболиза

Интраартериалното тромболитично лечение на проксимална оклузия на MCA, с приложение на Pro-urokinase (PUK) в 6 часов интервал, се съпровожда с добра прогноза в проучването PROACT II (Pro-urokinase for Acute Ischemic Stroke) [152]. Допълнително по-малко проучване с PUK (PROACT I) или Urokinase (MELT), както и мета-анализ на PROACT I, PROACT II и MELT демонстрират полза от интраартериална тромболиза при пациенти с проксимални оклузии на MCA [404]. Pro-urokinase не е лесно достъпна, а интраартериална тромболиза с tPA не е подкрепена с данни от рандомизирани клинични проучвания, налични са само обсервационни и нерандомизирани сравнителни данни [153, 405].

Започнало е рандомизирано проучване, в което се сравняват стандартна венозна rtPA тромболиза и комбинирана - интраартериална + венозна тромболиза (IMS3) [406].

Интраартериалното лечение на остра базиларна оклузия с Urokinase или rtPA е известно от повече от 20 години, но все още не е тествано в достатъчно големи, рандомизирани, контролирани проучвания RCT [407]. Макар, че получените резултати от обсервационни проучвания са обнадеждаващи [408, 409]. При систематичен анализ не се открива значима разлика между венозната и интраартериалната тромболиза при базиларна оклузия [410].

#### Технически средства за интраартериална реканализация

Проучването MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Embolism) изследва пособие, което се ползва за отстраняване на тромби от интракраниални артерии. Реканализация се постига при 48% (68/141) от пациентите, при които техническото отстраняване е извършено в рамките на 8

часа от началото на инсултната симптоматика [411]. Не са налични данни от рандомизирани, клинични, контролирани проучвания за приложение на технически средства за реканализация.

### **Антиагрегантна терапия**

Резултатите от две големи рандомизирани, не слепи, интервенционални проучвания показват, че терапията с Aspirin е безопасна и ефективна когато се започва в рамките на 48 часа след инсулт [412, 413]. В идеални условия, броят на живите и самообслужващи се след инсулт пациенти нараства с 13 на всеки 1000 лекувани. Освен това, лечението увеличава броя на пациентите с пълно възстановяване след инсулт (OR 1.06; 95% CI 1.01-1.11). Броят на пациентите с пълно възстановяване нараства с 10 на всеки 1000 лекувани. Антиагрегантната терапия се свързва с малък, но постоянен темп на нарастване на броя на симптоматичните интракраниални кръвоизливи с 2 за всеки 1000 лекувани. Независимо от това, антиагрегантната терапия се придружава от малка, но стабилна редукция в броя на повторните исхемични инсулти (7 на 1000) и белодробния тромбемболизъм (1 на 1000).

Двойно сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване показва, че аспириинът (325 mg), прилаган еднократно дневно в 5 последователни дни и започнат в рамките на 48 часа след инсулт не редуцира значимо прогресията на инсулта, в сравнение с плацебо, (RR 0.95; 95% CI 0.62-1.45) при пациенти с непълна пареза [414].

Употребата на Clopidogrel, Dipyridamole или комбинация от орални антиагреганти във фазата на остър инсулт все още не е оценявана в проучвания.

В двойно сляпо проучване втора фаза, гликопротеин (GP) IIb-IIIa инхибитор –Abciximab, предизвиква незначително изместване в полза на по-благоприятен изход при изследване с модифицирана скала на Rankin (modified Rankin scores -mRS) на третия месец, в сравнение с плацебо (OR 1.20; 95% CI 0.84-1.70) [415]. Фаза три на проучването, оценяваща ефикасността и безопасността на Abciximab, бе прекратена преждевременно (след 808

пациента), поради повишение на честотата на симптоматичните и фатални интракраниални кръвоизливи от Abciximab, в сравнение с плацебо (5.5% срещу 0.5% при плацебо;  $P=0.002$ ). Това проучване, също така не демонстрира подобрене в крайната прогноза при приложение на Abciximab [416].

### ***Ранно антикоагулантно лечение***

Подкожното приложение на нефракциониран Heparin (UFH) в ниски или средни дози [412], Nadroparin [417, 418]; Certoparin [419], Tinzaparin [420], Dalteparin [421] и венозен Danaparoid [422] не демонстрира обща полза от антикоагулация в рамките на интервала от 24 до 48 часа след инсулт. Ползите от подобрието в крайния изход и намалението на броя на повторните инсулти, се компрометират от повишена честота на хеморагични усложнения. В мета-анализ от 22 проучвания, антикоагулантната терапия се свързва с намаление на повторните исхемични инсулти с около 9 на 1000 лекувани (OR 0.76; 95% CI 0.65-0.88) и увеличение на интракраниалните кръвоизливи с около 9 на 1000 (OR 2.52; 95% CI 1.92-3.30) [423]. Макар, че качеството на проучванията варира значително. Тестваните антикоагуланти са стандартен нефракциониран хепарин, нискомолекулни хепарини, хепариноиди, орални антикоагуланти и тромбинови инхибитори.

Малък брой клинични проучвания са оценявали отношението полза-риск за ранно приложение на нефракциониран хепарин във фазата на остър инсулт. В едно проучване, на пациенти с нелакунарен инсулт е приложено антикоагулантно лечение в рамките на 3 часа от инцидента. В това проучване хепаринизираните пациенти с остър инсулт показват тенденция за по-голяма независимост, (38.9% vs. 28.6%;  $P=0.025$ ), по-малко смъртни случаи (16.8% vs. 21.9%;  $P=0.189$ ) и повече случаи на симптоматични мозъчни хеморагии (6.2% vs. 1.4%;  $P=0.008$ ) [424]. В проучването RAPID (Rapid Anticoagulation Prevents Ischemic Damage), групата пациенти с нефракциониран хепарин имат по-ниска честота на ранните повторни инсулти и сходна честота на сериозни хеморагични инциденти, в сравнение с пациентите на аспирин [425]. В групата с нефракциониран хепарин, исхемичната или хеморагична увреда се свързва с неадекватни плазмени нива на UFH. При преглед на тези резултати се вижда,

че относно ползата от приложение на UFH, скоро след началото на инцидента, все още няма еднозначно мнение [426, 427].

Рандомизирани, контролирани клинични проучвания не са установили сумарна полза от приложението на хепарин за всички подтипове инсулти. Мета-анализ, ограничен само върху пациенти с кардиоемболичен инсулт, показва че антикоагулантите приложени в 48 часов интервал от началото на клиничната симптоматика се свързват с незначителна редукция в честотата на повторните инсулти, както и с несъществена редукция на смъртните, и инвалидизиращи случаи [428]. Въпреки липсата на доказателства, някои експерти препоръчват цели дози хепарин при определени пациенти, например: кардиоемболичен инсулт с повишен риск от реемболизация, артериална дисекация или високо-степенна стеноза преди хирургична интервенция. Контраиндикации за хепариново лечение включват: големи инфаркти (повече от 50% от територията на МСА), неконтролируема артериална хипертония и напреднали микроваскуларни промени в мозъка.

### ***Невропротекция***

До сега нито една програма за невропротекция не е демонстрирала данни за подобрене в крайния изход. Скорешни RCTs проучвания с уловител на свободни радикали - NXY-059 [429] и магнезиев сулфат [430] се оказаха негативни. Рандомизирано, плацебо-контролирано проучване трета фаза, за приложение на венозен rtPA, последван от антиоксидантна терапия с пикочна киселина върви в момента [431]. Мета-анализ предполага известна полза от приложение на Citocoline [432]. В момента се провежда клинично проучване с този медикамент.

### ***Мозъчен едем и повишено интракраниално налягане***

#### **Препоръки**

- Хирургична декомпресивна терапия в рамките на 48 часа след началото на симптоматиката се препоръчва, при пациенти до 60 годишна възраст със злокачествен еволюиращ МСА инфаркт (**Class I, Level A**)

- Препоръчва се осмотична диуретична терапия за лечение на повишеното интракраниално налягане преди хирургичната интервенция, ако се планира такава (**Class III, Level C**)
- Никакви препоръки не могат да се дадат, относно хипотермичната терапия при пациенти с обем-заемащи инфаркти (**Class IV, GCP**)
- Вентрикулостомия или хирургична декомпресия следва да се имат предвид при пациенти с обширни церебеларни инфаркти, които притискат мозъчния ствол (**Class III, Level C**)

Обем-заемащият мозъчен едем е основната причина за ранна увреда и смърт при пациенти с обширни супратенториални инфаркти. Животозастрашаващ мозъчен едем обикновено се развива между втория и петия ден след началото на инсулта, но приблизително една трета от пациентите могат да имат неврологично влошаване в първите 24 часа [433, 434].

#### Консервативно лечение

Консервативното лечение на пациенти с големи обемзаемащи инфаркти и мозъчен едем се базира главно на данни от обсервационни проучвания. Основното лечение включва повдигане на главата на пациента до 30 градуса, избягване на болкови стимули, подходяща оксигенация и нормализиране на телесната температура. Ако е възможно мониториране на интракраниалното налягане, церебралното перфузионно налягане да се поддържа над 70 mmHg [435]. Венозно приложение на Glycerol (4 x 250 ml of 10% Glycerol през 30–60 минути) или Mannitol (25–50 g всеки 3–6 часа) е лечение на първи избор, ако са налице клинични или радиологични данни за мозъчен едем [436, 437]. Венозното приложение на хипертонични електролитни разтвори вероятно има подобна ефективност [438]. Хипотонични и глюкозни разтвори следва да бъдат избягвани за заместващи разтвори. Dexamethasone и кортикостероиди не са показани [439]. Thiopental приложен болусно може бързо и значително да редуцира интракраниалното налягане, и следва да се има предвид при остри кризи. Приложението на барбитурати изисква мониторинг на интракраниалното налягане и електроенцефалография, тъй като са възможни значителни спадове в кръвното налягане.

### Хипотермия

Лекостепенната хипотермия (мозъчна температура между 32-33°C) понижава смъртността при пациенти с тежки MCA инфаркти, но може да предизвика сериозни странични ефекти, включително повторни кризи на повишено вътречерепно налягане по време на затоплянето [440, 441]. В едно малко RCT проучване, лекостепенна хипотермия (35°C) в допълнение към декомпресивна хирургия, демонстрира тенденция към по-добър клиничен изход, в сравнение с декомпресивна хирургия самостоятелно (P=0.08) [442].

### Декомпресивна хирургия

*Злокачествен инфаркт на MCA.* Анализ от 93 случая, включени в проучванията DECIMAL (Decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarcts), DESTINY (Decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery) и HAMLET (Hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening edema trial) показва, че на първата година, при сравнение с контролната група, пациентите подложени на декомпресивна хирургия имат mRS  $\leq 4$  или mRS  $\leq 3$  и са с по-голяма преживяемост (NNTs 2, 4 и 2, съответно) [443, 444]. Не се установява нарастване на процента на пациенти, които преживяват хирургичната интервенция във вегетативно състояние (mRS 5). Критерии за включване в този комбиниран анализ са: възраст от 18 до 60 години, NIHSSS >15, нарушение на съзнанието до 1 или повече от параграф 1a на NIHSS, данни за инфаркт на СТ от 50% или повече от територията на MCA или >145 cm<sup>3</sup> на DWI, и включване преди 45<sup>ия</sup> час от началото на инсулта (хирургия <48<sup>ия</sup> час). Проследяване на оцелелите и оценка на функционалния статус след 1 година върви в момента в проучванията DECIMAL и DESTINY [444].

Систематичен преглед на 12 обсервационни ретроспективни проучвания установява, че възраст над 50 години е свързана с по-лош краен изход. Времето за осъществяване на операцията, разположението на инфаркта, клиничните данни за херниране преди хирургия, както и включването на други съдови територии не оказват съществено влияние върху крайния изход [445].

*Малкомозъчен инфаркт.* Вентрикулостомия и декомпресивна хирургия се смятат за лечение на избор при обем-заемащи церебеларни инфаркти макар, че за сега няма налични данни от големи проучвания. Относно обем-заемащите супратенториални инфаркти, препоръчва се хирургичната интервенция да се извърши преди наличието на данни за херниране. Прогнозата сред оцелелите може да бъде много добра, дори при пациенти, които са били в коматозно предхирургично състояние.

## Превенция и лечение на усложненията

### Препоръки

- Инфекциите след инсулт следва да бъдат лекувани с подходящи антибиотици **(Class IV, GCP)**
- Не се препоръчва профилактично назначаване на антибиотици; терапията с Levofloxacin вероятно има вреден ефект при пациенти с остър инсулт **(Class II, Level B)**
- Ранна рехидратация и приложение на компресиращ чорап, се препоръчват за превенция на венозен тромбоемболизъм **(Class IV, GCP)**
- Препоръчва се ранно раздвижване за превенция на усложнения като: аспирационна пневмония, дълбока венозна тромбоза и декубитуси. **(Class IV, GCP)**
- При пациенти с висок риск за дълбока венозна тромбоза или белодробна тромбоемболия е показано лечение с нискофракционирани хепарини, или ниски дози нефракциониран хепарин подкожно **(Class I, Level A)**
- Приложение на антиконвулсанти се препоръчва за превенция на повторни гърчове **(Class I, Level A)**
- Профилактично приложение на антиконвулсанти на пациенти със скорошен инсулт, които нямат история за гърчове, не се препоръчва **(Class IV, GCP)**
- Оценка на риска от падане се препоръчва за всички пациенти с инсулт **(Class IV, GCP)**
- При пациенти с инсулт, които са с риск от падане, е показано приемане на хранителни добавки - Калций/Витамин Д **(Class II, Level B)**
- Бифосфонати (Alendronate, Etidronate и Risedronate) са показани при жени с предшестващи фрактури **(Class II, Level B)**
- Пациенти с инсулт и инконтиненция на урина следва да бъдат консултирани със подходящ специалист **(Class III, Level C)**
- Изследване на гълтателната функция се препоръчва при пациенти с инсулт, но данните относно подходящ подход и лечение са недостатъчни. **(Class III, GCP)**

- Орални хранителни добавки са подходящи само за пациенти с инсулт, които нямат гълтателни нарушения и са с недохранване (**Class II, Level B**)
- При пациенти с гълтателни нарушения е препоръчително ранно започване на назогастрално хранене (NG feeding) (в рамките на 48 часа) (**Class II, Level B**)
- Хранене с перкутанна ентéralна гастростома (percutaneous enteral gastrostomy PEG) не е показано при пациенти с инсулт в първите две седмици (**Class II, Level B**)

### ***Аспирация и пневмония***

Бактериалната пневмония е едно от най-важните усложнения при пациентите с инсулт [446] и се причинява главно от аспирация [447]. Аспириране често се наблюдава у пациенти с нарушено съзнание и такива с гълтателни нарушения. Избягване на перорално хранене се препоръчва, докато у пациента не се установи нормален акт на гълтане с малки количества вода и способност за кашляне по команда. Хранене с назогастрална сонда или перкутанна ентéralна гастростома би могло да предотврати евентуална аспирационна пневмония, макар че рефлуксът на течна храна, хипостазата, отслабеният кашличен рефлекс и обездвижването повишават риска. Чести промени на позата в леглото и провеждане на пулмонална физикална терапия намаляват риска от аспирационна пневмония. Мозъчномедирано имунодепресивно състояние допринася за развитие на слединсултни инфекции [448, 449]. Профилактичното приложение на Levofloxacin (500 mg/100 ml/дн за 3 дни) не е по-добро от оптималното лечение, по отношение превенция на евентуална инфекция и е свързано в обратнопропорционална зависимост с изхода от инсулт на 90<sup>ия</sup> ден (OR 0.19; 95% CI 0.04 to 0.87; P=0.03) [450].

### ***Дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия***

Общо прието становище е, че рискът от дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия може да бъде понижен с ранна хидратация и ранно раздвижване. Макар че компресията с ластични чорапи е ефективна в превенцията на венозна тромбоемболия у хирургични пациенти, това не е

доказано за пациентите с инсулт [451]. Ниски дози нискомолекулен фракциониран хепарин намаляват заболяемостта от дълбока венозна тромбоза (OR 0.34; 95% CI 0.19-0.59) и белодробна емболия (OR 0.36; 95% CI 0.15-0.87), без повишение на риска от интрацеребрален (OR 1.39; 95% CI 0.53-3.67) или екстрацеребрален кръвоизлив (OR 1.44; 95% CI 0.13-16), NNT: 7 и 38 за дълбоки венозни тромбози и белодробна емболия. Лечението с ниски дози нефракциониран хепарин понижава тромботичния риск (OR 0.17; 95% CI 0.11-0.26), но няма ефект върху белодробната тромбоемболия (OR 0.83, 95% CI 0.53-1.31). Рискът от интракраниално кървене не е съществено повишен (OR 1.67; 95% CI 0.97-2.87) [452]. Въпреки всичко профилактика с подкожно приложение на ниски дози хепарин (5,000 IU два пъти дневно) или нискомолекулни хепарини е индицирана при пациенти с висок риск от белодробна емболия и венозна тромбоза (напр. поради обездвижване, затлъстяване, диабет, предишен инсулт и т.н.) [453, 454].

### ***Рани от пролежаване и декубитуси***

При пациенти с повишен риск от развитие на рани се препоръчват: честа репозиция, оптимизиране на хранителния режим, употреба на овлажняващи кремове и др. [455]. Кожата на пациент с инконтиненция трябва да се поддържа суха. За пациенти с особено висок риск, следва да бъдат приложени специални дюшеци със системи с течност или с въздух – антидекубитални дюшеци и др.

### ***Гърчове***

Парциални или вторично генерализирани гърчове може да се наблюдават в острата фаза на исхемичен инсулт. Стандартни антиепилептични медикаменти следва да се използват съгласно общите принципи за поведение при гърчове. Няма доказателства, че първичната, терапевтична, антиконвулсивна профилактика е от полза при болни с инсулт.

### ***Възбуда***

Възбуда и обърканост може да бъдат последици от остър инсулт, но също така би могло да са симптоми на евентуално постинсултно усложнение, например висока температура, повишено вътречерепно налягане или

инфекция. Адекватно лечение на подлежащата причина следва да предшества всякакъв вид седация и антипсихотично лечение.

### ***Падания***

Паданията са често срещано явление (до 25%) след инсулт - в остра фаза [456], по време на рехабилитацията [457], и в дългосрочен аспект [458]. Обичайни рискови фактори за падания у пациенти с инсулт [459] са: когнитивен дефицит, депресия, политерапия и увреда на сетивността [460, 461]. Мултидисциплинарен пакет от мероприятия за превенция, фокусирани върху фактори на околната среда, показва положителни резултати в условията на общата рехабилитационна практика [462, 463]. Честотата на сериозните увреди е около 5% [456], включително фрактури на бедрената кост (четири пъти по-чести са в съответната контролна група) [464] и се свързват с лоша прогноза [465]. Физическите упражнения [466], калциевите добавки [467] и бифосфонатите [468] подобряват костната плътност и намаляват честотата на фрактурите при пациенти с инсулт. Протектори на бедрената кост могат да намалят честотата на фрактурите във високорисковите групи в институционални условия, но данните за полза в домашни условия не са убедителни [469].

### ***Инконтиненция и инфекции на пикочните пътища***

Болшинството от нозокомиалните инфекции на пикочните пътища са свързани с употребата на постоянни катетри [470]. Периодичното катетеризиране не намалява риска от инфекция. Веднъж диагностицирана, пикочната инфекция следва да бъде лекувана с подходящи антибиотици. С оглед избягване развитието на резистентност, се препоръчва да се избягва профилактика с антибиотици.

Инконтиненция на урина е често усложнение след инсулт, особено при възрастни, по-тежко инвалидизирани и пациенти с когнитивен дефицит [471]. Скорозна статистика показва разпространение сред 40-60% от пациентите с остър инсулт, от тях 25% все още са с инконтиненция при изписването и 15% остават с инконтиненция при изследване след 1 година [472]. Уринарната инконтиненция е мощен предиктор на лош функционален изход, дори след статистическа корекция за възраст и функционален статус [473].

Структурираната оценка и физикалната терапия показват данни за подобряване на инконтиненцията, при лежащи и амбулаторни пациенти [472]. Макар, че данните от интервенционални проучвания са недостатъчни за издаване на препоръки [474].

### ***Дисфагия и хранене***

Орофарингеална дисфагия се наблюдава в до 50% от пациентите с унилатерална хемиплегия [475]. Разпространението на дисфагията е най-високо сред пациентите с инсулт в остра фаза, и намалява до 15% след 3 месеца [476]. Дисфагията се свързва с по-висока честота на медицински усложнения и обща смъртност [475].

Ограниченият орален прием може да влоши катаболитното състояние, което често придружава острия исхемичен инсулт. Данните за заболяемостта от недोхранване варират от 7 до 15% при приемане [477, 478] и 22-35% след две седмици [479]. Сред пациентите изискващи продължителна рехабилитация, разпространението на недохранването достига 50% [480]. Недохранването се свързва с лош функционален изход [481] и повишена смъртност [482, 483]. Макар, че рутинната хранителна добавка за всички пациенти с инсулт не води до по-добър краен изход или редукция на усложненията [484]. Няма достатъчно обширни проучвания относно насочена хранителна добавка при пациенти с висок риск от недохранване.

За пациенти с продължаваща дисфагия, метод на избор е хранене с назогастрална сонда или перкутанна ентeрална гастростома. Проучване с ранно (средно 48 часа след инсулт) срещу отложено (1 седмица) назогастрално хранене, не открива съществена полза от ранното хранене, макар че в групата с ранно хранене има по-малко смъртни случаи [484]. В подобно проучване, изследващо PEG и NG хранене в интервал от 30 дни, PEG храненето не е по-добро от NG и дори е потенциално вредно [484]. Две проучвания сравняващи PEG и NG хранене установяват тенденция към подоброно захранване с PEG, която разлика не достига статистически значимата граница. [485, 486]. Някои проучвания показват, че PEG храненето не подобрява качеството на живот [487, 488].



## Рехабилитация

Дори в условия на оптимално спешно лечение, включително тромболиза, едва по-малко от една трета от пациентите се възстановяват напълно след прекаран инсулт [384]. Задачата на рехабилитацията е да помогне на хора с инвалидизация да достигнат и подържат оптимална физическа, интелектуална и психо-социална активност [489]. Методите на рехабилитацията могат да варират от начално въвеждане за намаляване на увредата, до по-сложни интервенции, насочени към поощряване на активното участие.

### *Условия за рехабилитация*

#### **Препоръки**

- При приемане в „stroke unit” се препоръчва на пациентите с остър инсулт да бъде приложена координирана мултидисциплинарна рехабилитация (**Class I, Level A**)
- Препоръчва се ранно започване на рехабилитацията (**Class III, Level C**)
- Ранно изписване от „stroke unit” е възможно при стабилизирани пациенти с леко до умерено увреждане при условие, че се осигурят условия за продължаване на рехабилитацията извън болницата от специалисти в областта на мозъчния инсулт (**Class I, Level A**)
- Препоръчва се рехабилитацията да се продължи след изписване, през първата година от инсулта (**Class II, Level A**)
- Увеличаване на продължителността и интензитета на рехабилитацията се препоръчва (**Class II, Level B**)

Ключова характеристика на отделенията за лечение на остри инсулти – „stroke units” е осъществяването на рехабилитацията от специализиран мултидисциплинарен екип [490]. The Stroke Unit Trialists’ Collaboration [61] демонстрира увеличена преживяемост и подобрен функционален изход за пациентите, лекувани в специализирани отделения за болни с инсулт Освен това се установяват и данни за дългосрочни ползи от специализираното лечение в “stroke units”. За период на проследяване от 5 и 10 години се

разкрива съществена ефективност, в сравнение с контролите [491] [492]. Значителните финансови и социални последици от продължителната хоспитализация водят до повишен интерес към структури, които подпомагат ранното завръщане на болните в обществото. Мултидисциплинарен екип за подпомагане на ранното изписване (ESD), състоящ се от специалисти в областта на мозъчния инсулт, значително намалява престоя на определени пациенти [493], които са с леки до умерени увреждания [494]. Екипът трябва да включва специалисти най-малко по: сестрински грижи, физиотерапия и трудова терапия. От изложеното по-горе става ясно, че специализирани служби за ESD са силно необходими, още повече, че смъртността значително се повишава, когато пациентите биват изписани рано и поверени единствено на грижите на близките [495].

Мета-анализ показва, че продължителната рехабилитация след изписване, в продължение на една година след инсулта, намалява риска от влошаване във функционирането и подобрява качеството на всекидневната активност [496]. Рехабилитацията включва – трудова терапия, физиотерапия и мултидисциплинарни екипи, ето защо няма дефинитивно становище относно определен оптимален подход.

*Оптимално време за започване, продължителност и интензивност на рехабилитацията*

Въпросът за оптималното време за започване на рехабилитация е неясен. Привърженици на ранната терапия цитират данни от функционални невроизобразяващи изследвания [497] и проучвания върху животни [498, 499], които дефинират периинфарктния период като решаващ момент за започване на рехабилитация. Ранната рехабилитация е ключов елемент от лечението в „stroke unit” [61], но няма консенсус относно дефиницията на термина „ранна терапия”. Проучвания сравняващи „ранно” и „късно” започване на рехабилитация демонстрират по-добра прогноза при започване на терапията в първите 20-30 дни. [500, 501]. Голяма част от усложненията на един инсулт (дълбока венозна тромбоза, кожни улцерации, контрактури, констипация и хипостатична пневмония) са свързани с обездвижването [502] и по тази

причина раздвижването е основен момент в ранната рехабилитация. Оптималният момент за начало на раздвижването е неясен, но започване в първите няколко дни изглежда се толерира добре [503]. Предварителните данни от проучването AVERT за незабавна физикална терапия в първите 24 часа, предполагат добро толериране и липса на увеличение на страничните ефекти [504].

Има няколко проучвания на рехабилитация отвъд една година от инцидента, като данните са недостатъчни и неубедителни за изказване на препоръки [505].

Повишен интензитет на рехабилитация, особено времето за упражняване на ежедневни активности (ADL), се свързва с подобрен функционален изход [506, 507]. Систематичен преглед на рехабилитационни техники за подобрене на функцията на ръката, също предполага дозозависим ефект макар, че хетерогенността на данните изключва възможността за реална оценка на ефекта [508]. Най-голяма полза се наблюдава при упражнения за долен крайник и за дейности от всекидневната активност.

Организацията и качеството на грижите, може да са по-важни от абсолютния брой часове терапия [509]. При сравнение на специализирана мултидисциплинарна „Stroke team” с обичайна рехабилитация, посветеният на инсулт рехабилитационен екип постига по-добър краен резултат със значително по-малко часове терапия [510].

### ***Елементи на рехабилитация***

#### **Препоръки**

- Препоръчва се физиотерапия, но оптималният метод е все още спорен **(Class I, Level A)**
- Трудова терапия се препоръчва, но оптималният метод е спорен **(Class I, Level A)**
- Препоръчва се изследване за дефицит на комуникацията макар, че няма достатъчно данни за специфично лечение **(Class III, GCP)**

- Препоръчва се информираност на пациенти, обгрижващ персонал и близки - гледачи, но данните не подкрепят необходимостта от специализирана служба обхващаща всички пациенти – „Liaison Nurse Service” (Съгласувано сестринско обслужване) **(Class II, Level B)**
- За всички пациенти с инсулт се препоръчва рехабилитация, но данните относно конкретното лечение на тежко увредени пациенти са недостатъчни **(Class II, Level B)**
- Макар, че е желателно изследване за когнитивен дефицит, няма достатъчно данни за препоръчване на специфично лечение **(Class I, Level A)**
- Пациентите следва да бъдат изследвани за депресия по време на хоспитализация и по-късно, чрез проследяване **(Class IV, Level B)**
- Медикаментозна терапия и нелекарствени методи се препоръчват за подобряване на настроението **(Class I, Level A)**
- За лечение на постинсултен емоционализъм се препоръчва медикаментозна терапия **(Class II, Level B)**
- Трициклична или антиконвулсантна терапия се препоръчва за лечение на постинсултна невропатна болка **(Class III, Level B)**
- Ботулинов токсин да се има предвид за лечение на постинсултна спастичност макар, че функционалната полза е несигурна **(Class III, Level B)**

Данните от проучвания в отделенията за лечение на инсулт, посочват полза от мултидисциплинарни екипи специализирани в лечението на инсулт [511]. Съставът на тези екипи не е официално утвърден, но обикновено включва лекари – „инсултолози”, сестрински персонал, физиотерапевти, трудови терапевти и специалисти по речева, и езикова терапия .

#### Физиотерапия

Не се установява модел на физиотерапия, който явно превъзхожда другите в рехабилитацията след инсулт [512, 513], но някои данни подкрепят определени интервенции. Няколко групи са показали, че силата може да бъде подобрена по дозозависим модел, без засилване в спастичността [508].

Функционалната електрична стимулация може да повиши силата, но ефектът върху клиничния изход е несигурен [514].

Според един систематичен преглед не показва ефективност на тренировките с пътека „treadmill training” за подобряване на походката [515]. Електромеханичното трениране на походката в комбинация с физикална терапия, може да бъде по-ефективно от физиотерапията самостоятелно [516]. Съществуват само ограничени данни относно ползата от широка употреба на ортопедични и помощни средства [517].

Сърдечно-съдовата дейност може да се влоши по време на възстановителната фаза на инсулт. Тази физическа дисфункция възпрепятства активната рехабилитация и е рисков фактор за по-нататъшни инциденти [518]. Според един мета-анализ, аеробиката може да повиши капацитета за физически упражнения, при индивиди с малък до умерен постинсултен двигателен дефицит [466].

Терапията с ограничаване на движенията в здравите крайници - Constraint-induced movement therapy (CIMT) включва интензивни целенасочени упражнения на паретичните крайници, при нарочно блокиране на непаретичния крайник. Проучването EXCITE посочва позитивни резултати от CIMT 3-9 месеца след инсулт в група от медицински стабилни пациенти след инсулт, отбелязва се известно подобрене в двигателните движения на ръката на първата година [519].

#### Трудова терапия

В систематичен анализ на девет проучвания сравняващи окупационна терапия и класическа ADL терапия с обикновени грижи, се публикуват данни за подобрен функционален изход в групата пациенти, които са подложени на активна интервенция [520]. Резултатите не посочват заключения относно избора на оптимален метод на окупационна терапия.

В метаанализ базиран на проучвания върху социална окупационна терапия се посочват данни за подобрене в ежедневната активност. Най-

съществен ефект се отбелязва при възрастни пациенти с прилагане на насочени интервенции. [521]. Специфичните методи на окупационна терапия в свободното време, не водят до подобрене в ежедневната активност. В проучване изследващо ползата от прилагане на окупационна терапия в грижите за пациенти с инсулт при домашни условия се посочва, че в групата с активна терапия нарушенията във функционирането са по-слабо изразени [522]. Няма сравнителни данни относно ползата от окупационна терапия след една година от инсулт.

### Речева и езикова терапия

Речевата и езикова терапия (Speech and language therapy - SLT) може да подобри гълтателната функция и да подпомогне комуникацията при болни с инсулт. Две проучвания за приложение на SLT при пациенти с дисфагия не установяват значима разлика в ползата спрямо обикновените грижи при тези болни [523]. В проучване сравняващо прости писмени инструкции със степенувана речева и езикова интервенция за пациенти с дисфагия, не установява значими разлики в крайния изход между двете групи. [524].

Афазия и дизартрия са често срещани симптоми след инсулт и влияят на качеството на живот [525]. При систематичен преглед на приложението на SLT за дизартрия при непрогресиращи мозъчни увреди (инсулт и черепно-мозъчна травма) не се установяват ясни данни за полза [526]. Подобно при систематичен анализ за приложение на SLT при афазия [527] се установяват недостатъчно ясни данни за препоръчване на формални и неформални SLT интервенции. Включените в този анализ проучвания са обществено базирани и имат среден период на терапия 3 месеца. Те предлагат малко информация за рехабилитацията в острия стадий. Два подобни мета-анализа на проучвания с по-слаб дизайн дават заключението, че има по-голямо подобрене в речевите функции ако SLT се започне рано [528, 529]. Ограничени данни подкрепят вероятната полза от модифицирана рестрикционна (constraint-induced) терапия за пациенти с афазия [530, 531].

### „Stroke liaison” и осигуряване на информация

Скорошен систематичен преглед, сравняващ специализирани структури „stroke liaison” и стандартните грижи, не показва данни от подобрене в ежедневно функциониране (ADL), субективния здравен статус или здравето на обгрижващия персонал [532]. При анализ на подгрупите, известен успех на структурата „stroke liaison” се свързва с по-ранна възраст, по-лек дефицит и особено с нивото на образование в самата структура. Получаването на неадекватна информация е свързано с лошо качество на живот на пациентите с инсулт и техните близки [533]. Има данни, че комбинирането на информацията с образователни лекции повишава знанията и е с по-голяма ефективност от самостоятелното осигуряване на информация [534]. С прехвърлянето на пациента от болнична към рехабилитация в обществото, включването на помощен обгрижващ персонал в рехабилитационната дейност е изключително важен момент. Официалното обучение на индивидите, които се грижат за болния, намалява личните разходи и подобрява качеството на живот [535].

### Други групи

В зависимост от специфичните цели, при даден пациент може да се наложи включване на различни терапевти. Подобни групи включват диетолози, ортописти и социални работници. Макар, че в тази област има ограничени данни, някои автори спорят относно факта, че специализирания персонал създава условия за формиране на „обогатена среда”, което насърчава пациентите към рехабилитационни дейности извън периодите на формална терапия [536].

### ***Когнитивен дефицит***

След инсулт често се наблюдава когнитивен дефицит, който се отразява на качеството на живот. Понастоящем няма данни относно ефикасността на специфична паметова рехабилитация [537]. Когнитивните упражнения за дефицит на вниманието не дават значим резултат в клинично подобрене на всекидневната активност (ADL measures) [538]. Упражненията за пространствено negliжиране подобряват степента на увредата, но без ефект върху всекидневната активност. [539]. Няколко проучвания са изследвали

рехабилитационни техники за апраксия и пространствено negliжиране – без възможност за извличане на конкретни изводи [540].

### ***Сексуалност***

Сексуалната активност може да бъде засегната след мозъчен инсулт. Подлежаща физическа увреда и съпътстващи съдови заболявания може да се дължат на странични ефекти от медикаменти [541]. Желателно е обсъждане на сексуалните и интимни проблеми с пациентите [542]. Много важно е да се осигури подкрепа на пациентите, както и информация относно тяхното състояние. Много пациенти се опасяват, че възстановяването на сексуална активност, би могло да доведе до нов инсулт [543].

### ***Усложнения при рехабилитацията***

Рехабилитацията може да бъде компрометирана от различни усложнения, които са силни предиктори на лош функционален изход и смърт. Чести усложнения на неправилна рехабилитация са: депресия, болка в рамото, падания, разстройства в уринирането, аспирационна пневмония и др [544], някои от които са обсъдени в тема 'Превенция на усложненията'.

### ***Депресия след инсулт***

Депресивните състояния след прекаран инсулт (Post-stroke depression- PSD) се свързват с лоши резултати от рехабилитация и лоша прогноза [545, 546]. В клиничната практика, само малък процент от пациентите с депресия се диагностицират и още по-малък процент биват лекувани [547]. Депресия се открива у до 33% от преживелите инсулт, в сравнение с 13% от съответните контроли по възраст и пол [548], но данните от кохортни проучвания за заболяемостта и разпространението на PSD при болни с инсулт са ограничени [546]. Предиктори на PSD в периода на рехабилитацията са прогресиране на двигателната увреда, когнитивни нарушения, както и тежестта на прекарания инсулт [546]. Все още няма консенсус за оптимален метод за скрининг или диагноза на PSD. Стандартните панели за скрининг на депресия, може да се окажат неподходящи за пациенти с афазия и когнитивни нарушения [549, 550].

Антидепресанти, като селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRIs) и хетероциклични антидепресанти, могат да подобрят афекта след инсулт [551, 552]. Няма данни, че с тези медикаменти би могло да се стигне до пълна ремисия на тежък депресивен епизод или превенция на PSD. SSRIs се понасят по-добре от хетероцикличните антидепресанти [553]. Все още няма достатъчно данни относно ползата от психотерапия за лечение и превенция на PSD [554] макар, че такава терапия може да подобри емоционалното състояние на пациентите. Липсват солидни доказателства, че лечението на PSD оказва положителен ефект върху рехабилитацията или функционалния изход.

Емоционализмът е тежък симптом за пациентите и грижещите се за тях. С приложение на SSRIs може да се редуцира честотата на емоционалните изблици, но ефектът върху качеството на живот остава неясен [555].

### ***Болка и спастичност***

Болката в рамото при пациенти с инсулт (Post-stroke shoulder pain -PSSP) е често срещан проблем [556], особено у пациенти с увреда в движенията на ръката и лош функционален статус е свързана с по-лоша прогноза. Пасивното раздвижване на паретичния крайник би могло да има известен ефект за превенция на това състояние [557]. Електрическа стимулация е често използван лечебен метод, но нейната ефикасност все още не е доказана [558]. При систематичен преглед Cochrane не се установяват достатъчно данни за препоръчване на ортопедични пособия за раменна сублуксация, независимо от ползата за заздравяване на мускулатурата в засегнатия крайник [559].

За лечение на невропатна болка може да се ползват Lamotrigine и Gabapentin [560]. Тези медикаменти изглежда се толерират добре, но следва да се имат предвид когнитивните странични ефекти. Изразената спастичност в хроничната фаза може да повлияе негативно всекидневната активност и качеството на живот [561]. Позиционна и раздвижваща терапия, релаксационна терапия, шплинтове и укрепващи средства – всичко това се прилага в клиничната практика, но солидни доказателства касаещи тяхната полза липсват [562]. Фармакотерапията с ботулинов токсин е с доказан ефект върху мускулния

тонус на ръцете и краката, но функционалната полза е изследвана слабо [563-565]. Пероралните средства са с ограничена употреба, поради множеството странични ефекти [566].

### ***Избор на пациенти за рехабилитация***

Важен прогностичен фактор за изхода и ползата от рехабилитация е тежестта на инсулта. [545]. Прединсултната увреденост, също така е силен показател за изхода от рехабилитация [567]. Други фактори, като: пол [568], етиология на инсулта [569], възраст [570] и топография на лезията [571], са изследвани като потенциални прогностични фактори за изхода от рехабилитация. За сега няма данни, че тези немодифицируеми фактори следва да повлияят решението за рехабилитация [572]. Приемането в специализирано отделение значително подобрява прогнозата за всички видове инсулти, независимо от възрастта и пола на пациента, както и от тежестта на клиничната симптоматика [61].

Изключване от рехабилитация, на базата на прединсултна зависимост, все още е спорен въпрос [573, 574]. Пациентите с особено тежки когнитивни и физически увреждания се изключват от повечето проучвания, ето защо е необходимо извличането на данни от тези групи да се извършва внимателно [575]. Ограничени данни посочват, че активната рехабилитация позволява на тежко увредените пациенти да се върнат по домовете си [576, 577]. За пациентите с невъзможност за активно участие се препоръчва пасивно раздвижване, с оглед превенция на контрактури и рани от притискане [2].

## **Апендикс**

ESO (EUSI) Авторски Комитет

Председател: Werner Hacke, Heidelberg, Germany

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

### *Обучение, Препратки и Спешно отделение*

Подпредседатели: Michael Brainin, Krems, Austria; José Ferro, Lisbon, Portugal

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

Съществен принос от: Isabel Henriques, Lisbon, Portugal

### *Отделения за лечение на инсулт*

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

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

### *Образни изследвания и диагностика*

Подпредседатели: Michael Hennerici, Mannheim, Germany; Markku Kaste, Helsinki, Finland

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

Съществен принос от: Dr. Oliver Müller, Heidelberg, Germany

### *Превенция*

Подпредседатели: Philip Bath, Nottingham, UK; Didier Leys, Lille, France

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

### *Общо лечение*

Подпредседатели: Christoph Diener, Essen, Germany; Peter Langhorne, Glasgow, UK

## Принципи за лечение на мозъчния инсулт 2008

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

### *Спешно лечение и лечение на усложненията*

Подпредседатели: Angel Chamorro, Barcelona, Spain; Bo Norrving, Lund, Sweden

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

### *Рехабилитация*

Подпредседатели: Kennedy Lees, Glasgow, UK; Danilo Toni, Rome, Italy

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

Съществен принос от: Dr. Yvonne Teuschl, Dr. Isabel Henriques, Dr. Terence Quinn

Бихме искали да изкажем благодарност на Dr Michael Shaw за помощта при подготовката на този материал.

## Таблицы

**Таблица 1: Класификация за достоверност на диагностичните и терапевтични мерки (от [578])**

	Схема за класификация на доказателства за достоверност на диагностичните изследвания	Схема за класификация на доказателства за достоверност на терапевтичните интервенции
Клас I	<p>Проспективно проучване с широк спектър от лица със суспектно заболяване, използвайки „златен стандартен” за определяне на случаите, при което се използва тест за „сляпо” проследяване, и което дава възможност за преценка на подходящи тестове за диагностична точност.</p>	<p>Достатъчно обширно, проспективно. рандомизирано, контролно клинично проучване с неясен краен резултат при репрезентативна популация или достатъчен по обем системен преглед на проспективни рандомизирани контролни клинични проучвания с неясни изходни резултати при репрезентативни популации. Изисква се следното:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>а. рандомизиран подбор</li> <li>б. първичният резултат(и) е/са ясно дефиниран(и)</li> <li>в. Включващи/изключващи критерии са ясно дефинирани</li> <li>г. правилно отчитане на отпадналите и кръстосани случаи, които са достъчно малки по брой за да има минимална възможност за оказване на влияние при обработка на данните и</li> <li>д. налични са важни основни характеристики и съществена равностойност между лекуваните групи, или има съществена</li> </ul>

		статистическа значимост за разграничаване.
Клас II	Проспективно проучване на тесен спектър от случаи със суспектно заболяване или добре организирано ретроспективно проучване с широк спектър от случаи с установено състояние (по „златния стандарт“) сравнено с широк спектър от контроли, при което се използва тест за сляпо проследяване, и което дава възможност за преценка на подходящи тестове за диагностична точност.	Проспективно еднакво-групирано кохортно проучване при репрезентативна популация с неясни изходни резултати, което отговаря на посочените по-горе критерии от а до д или рандомизирано, контролно проучване с липса на един от критериите от а до д.
Клас III	Доказателства получени от ретроспективно проучване където или случаите са с установено състояние или контролите са с близък спектър и където се използва тест за „сляпо“ проследяване.	Всички други контролни проучвания (включително контроли с добре дефинирани истории на заболяване или пациенти използвани за собствен контрол) в представителна популация, където оценката е независима от лечението на пациента
Клас IV	Доказателства от неконтролирани проучвания, серии от случаи, описание на отделни случаи или мнение на експерт	Доказателства от неконтролирани проучвания, описание на отделни случаи или експертно мнение

---

**Таблица 2:** Дефиниции за ниво на препоръките (от [578])

---

Ниво А	Установено като полезно/предиктивно или не полезно/не предиктивно за диагностика, или установено като ефективно, неефективно или вредно - за лечение; изисква се поне едно убедително Клас 1 проучване, или поне две сходни Клас 2 проучване.
Ниво В	Установено като полезно/предиктивно или не полезно/не предиктивно за диагностика, или установено като ефективно, неефективно или вредно - за лечение; изисква се поне едно убедително проучване от Клас 2 или непреодолимо Клас 3 доказателство;.
Ниво С	Установено като полезно/предиктивно или не полезно/не предиктивно за диагностика, или установено като ефективно, неефективно или вредно - за лечение; изискват се поне две Клас 3 проучвания;
Добра Клинична Практика (GCP) точки	Препоръчителна добра практика, базирана на опита на групата разработваща ръководните указания „guideline development group”. Обикновено са базирани на Клас 4 доказателства с голяма клинична несигурност, такива GCP точки би могло да са от полза за здравни работници

---

**Таблица 3:** Спешни диагностични изследвания за пациенти с остър инсулт

---

<b>При всички пациенти</b>	
1	Образни изследвания на мозък: СТ or MRI
2	ECG
3	<i>Лабораторни</i> <span style="float: right;"><i>изследвания</i></span> Пълна кръвна картина, протромбиново време или INR, aPTT Серумни електролити, кръвна захар, С – реактивен протеин или СУЕ, Чернодробен и бъбречен химичен анализ;

---

<b>При определени индикации</b>	
4	Екстракраниален и транскраниален Дуплекс/ Доплер ултразвук
5	MRI-ангиография, СТ-ангиография
6	Дифузионна и перфузионнаMRI или перфузионна СТ;
7	Ехокардиография (гръдна и/ или трансезофагеална)
8	Рентгенография на гръден кош
9	Пулсоксиметрия и артериален кръвно-газов анализ
10	Лумбална пункция
11	Електроенцефалография (EEG)
12	Токсикологичен скрининг

---

**Таблица 4:** Препоръчителни изисквания за центрове, в които се приемат пациенти с остър инсулт

<b>Първичен център</b>	<b>Център за подробни изследвания</b>
Възможност за СТ изследване 24 часа в денонощието	MRI / MRA / СТА
Установен протокол за лечение на остри инсулти и инвазивни манипулации, включително протокол за венозно приложение на rtPA 24 часа в денонощието;	TEE
Близко сътрудничество на невролози, интернисти и рехабилитатори	Мозъчна ангиография
Специално обучен среден медицински персонал	Транскраниална доплер сонография
Ранна мултимодална рехабилитация, включително речева терапия, професионална и физикална терапия;	Екстракраниална и интракраниална цветно-кодирана дуплекс сонография
Невросонологични изследвания в рамките на 24 часа (екстракраниална доплер сонография)	Специализирана неврорадиологична, неврохирургична и съдово-хирургична консултация (включително телемедицина)
Трансторакална ехокардиография	Каротидна хирургия
Лабораторни изследвания (включително коагулационен статус)	Ангиопластика и стентирание
Мониторинг на кръвното налягане, ЕКГ, кислородна сатурация, кръвна захар, телесна температура	Автоматизирано мониториране на кръвно налягане, сърдечна дейност, сатурация
Автоматизирано ЕКГ мониториране при леглото на болния	Изградена мрежа от рехабилитационни звена,

---

осигуряваща непрекъснатост на възстановителния процес във времето, включително с външни рехабилитационни центрове;

---

**Таблица 5:** Последващи лабораторни тестове, според типа на инсулта и подозираната етиология

Всички пациенти	Пълна кръвна картина, електролити, кръвна захар, липиди, креатинин, С-реактивен протеин или СУЕ;
Церебрална венозна тромбоза, хиперкоагулопатия	Скрининг за тромбофилия, АТЗ, Фактор 2, 5, мутации, фактор 8, протеин С, протеин S, APL-антитела, d-dimer, хомоцистеин
Разстройства на кръвенето	INR, aPTT, фибриноген и др.
Васкулит или системно заболяване	Церебрална, спинална течност, скрининг за автоантитела, специфични антитела или PCR за HIV, сифилис, борелиоза, туберкулоза, гъбични инфекции, скрининг за незаконни вещества, Кръвна култура
Подозирани генетични заболявания, митохондриални заболявания (MELAS), CADASIL, сърповидно-клетъчна анемия, болест на Fabry , мултиплен каверном и др.	Генетично изследване

---

**Таблица 6:** Необходим брой лекувани (NNT) за превенция на един инсулт годишно, при пациенти с ендартеректомия за стеноза на ВСА (модифиц от [579] и [336])

<b>Стеноза на ВСА</b>	<b>NNT за предотвратяване на един инсулт/годишно</b>
Асимптоматична (60–99% <sup>NASCET</sup> )	85
Симптоматична (70–99% <sup>NASCET</sup> )	27
Симптоматична (50–69% <sup>NASCET</sup> )	75
Симптоматична (>50% <sup>NASCET</sup> ) за мъже	45
Симптоматична (>50% <sup>NASCET</sup> ) за жени	180
Симптоматична (>50% <sup>NASCET</sup> ) > 75 години	25
Симптоматична (>50% <sup>NASCET</sup> ) < 65 години	90
Симптоматична (>50% <sup>NASCET</sup> ) < 2 седмици след инцидент	25
Симптоматична (>50% <sup>NASCET</sup> ) > 12 седмици след инцидент	625
Симптоматична (>50% <sup>NASCET</sup> ) за мъже	45
Симптоматична (≤50% <sup>NASCET</sup> )	Няма полза

**Таблица 7:** Relative risk reduction (RRR), absolute risk reduction (ARR) and number needed to treat (NNT) - за предотвратяване на един голям съдов инцидент за една година при пациенти с антитромботична терапия (модифиц. от [315, 318, 579])

<b>Заболяване</b>	<b>Терапия</b>	<b>RRR %</b>	<b>ARR за год.</b>	<b>% NNT една прев.на 1 инцидент за год.</b>	<b>за</b>
Некардиоемболичен ишемичен инсулт или ТИА	aspirin / PCB	13	1.0	100	
	aspirin + DIP / PCB	15	1.9	53	
	aspirin + DIP / aspirin	19	1.0	104	
	Clopidogrel / PCB	10	1.6	63	
	Clopidogrel / aspirin	13	0.6	166	
Предсърдно мъждене (първична превенция)	warfarin / PCB	62	2.7	37	
	aspirin / PCB	22	1.5	67	
Предсърдно мъждене (вторична превенция)	warfarin / PCB	67	8	13	
	aspirin / PCB	21	2.5	40	

PCB: placebo. Clopidogrel: clopidogrel. DIP: dipyridamole

**Таблица 8:** Relative risk reduction (RRR), absolute risk reduction (ARR) and number needed to treat (NNT) – за предотвратяване на един голям съдов инцидент за година, при пациенти с модифицирани рискови фактори (модифиц. от [284, 286, 290, 579])

Клинично състояние	Лечение	RRR %	ARR за година	% NNT за прев. на 1 инцидент за година
Общо население с повишено налягане	с Антихипертензивн кръвно о лечение	42	0.4	250
Общо население с повишен съдов риск	с ACE-инхибитор	22	0.65	154
След инсулт/ТИА с повишено налягане	с Антихипертензивн кръвно о лечение	31	2.2	45
След инсулт/ТИА нормално налягане	с ACE-инхибитор ± 24 кръвно диуретик		0.85	118
След инсулт/ТИА	Статини	16	0.44	230
	Прекратяване на тютюнопушенето	на 33	2.3	43

**Таблица 9:** Риск от инсулт или смърт, при сравнение на ендоваскуларни техники(CAS) с хирургично лечение (CEA) – за пациенти с високостепенни каротидни стенози (intention-to-treat data; unk: unknown)

<b>Изход</b>	За всеки вид инсулт или смърт до 30 ден		Инвалидизиращ инсулт или смърт до 30 ден		Ипсилатерален инсулт след 30 ден	
	<b>CAS</b> n (%)	<b>CEA</b> n (%)	<b>CAS</b> n (%)	<b>CEA</b> n (%)	<b>CAS</b> n (%)	<b>CEA</b> n (%)
CAVATAS [344]	25 (10.0)	25 (9.9)	16 (6.4)	15 (5.9)	6 <sup>+</sup>	10+
SAPPHIRE [343]	8 (4.8)	9 (5.4)	unk	unk	unk	unk
SPACE [342, 580]	46 (7.7)	38 (6.5)	29 (4.8)	23 (3.9)	4 (0.7)*	1 (0.2)*
EVA3S [341]	25 (9.6)	10 (3.9)	9 (3.4)	4 (1.5)	2 (0.6)*	1 (0.3)*

<sup>+</sup>: Продължителност на проследяване 1.95 години средно; \*: след 6 месеца

## Библиография:

Важните данни за специализирани теми са отбелязани с точки

1. European Stroke Initiative: European Stroke Initiative recommendations for stroke management. European Stroke Council, European Neurological Society and European Federation of Neurological Societies. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:335-351.
2. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee: European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003. *Cerebrovascular Disease* 2003;16:311-337.
3. Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwiecinski H, Szikora I, Juvela S, Marchel A, Chapot R, Cognard C, Unterberg A, Hacke W: Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:294-316.
4. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ: Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-1757.
5. Brainin M, Bornstein N, Boysen G, Demarin V: Acute neurological stroke care in Europe: results of the European Stroke Care Inventory. *Eur J Neurol* 2000;7:5-10.
6. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, Redgrave JN, Bull LM, Welch SJ, Cuthbertson FC, Binney LE, Gutnikov SA, Anslow P, Banning AP, Mant D, Mehta Z: Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005;366:1773-1783.
7. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, Rockwood K, Burns A, Gauthier S, DeKosky ST: Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003;2:89-98.
8. ••• Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF: Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38:1655-1711.
9. Albers GW, Hart RG, Lutsep HL, Newell DW, Sacco RL: AHA Scientific Statement. Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks: A statement from the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks, Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999;30:2502-2511.
10. Alberts MJ, Hademenos G, Latchaw RE, Jagoda A, Marler JR, Mayberg MR, Starke RD, Todd HW, Viste KM, Girgus M, Shephard T, Emr M, Shwayder P, Walker MD: Recommendations for the establishment of primary stroke centers. Brain Attack Coalition. *JAMA* 2000;283:3102-3109.
11. Alberts MJ, Latchaw RE, Selman WR, Shephard T, Hadley MN, Brass LM, Koroshetz W, Marler JR, Booss J, Zorowitz RD, Croft JB, Magnis E, Mulligan D, Jagoda A, O'Connor R, Cawley CM, Connors JJ, Rose-DeRenzy JA, Emr M, Warren M, Walker MD:

Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the Brain Attack Coalition. *Stroke* 2005;36:1597-1616.

12. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, Whittemore AD, Harbaugh RE, Dempsey RJ, Caplan LR, Kresowik TF, Matchar DB, Toole J, Easton JD, Adams HP, Jr., Brass LM, Hobson RW, 2nd, Brott TG, Sternau L: Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1998;29:554-562.
13. Diener HC, Allenberg JR, Bode C, Busse O, Forsting F, Grau AJ, Haberl RL, Hacke W, Hamann GF, Hennerici M, Grond K, Ringelstein B, Ringleb PA. Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. In: Diener HC, ed. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart, New York: Thieme; 2005.
14. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC, Jr., Alonso-Garcia A, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Flather M, Hradec J, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A: ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001;104:2118-2150.
15. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, Degraza TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL: Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:1583-1633.
16. Hacke W, Kaste M, Skyhoj Olsen T, Orgogozo JM, Bogousslavsky J: European Stroke Initiative (EUSI) recommendations for stroke management. The European Stroke Initiative Writing Committee. *Eur J Neurol* 2000;7:607-623.
17. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T: Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577-617.
18. The National Board of Health and Welfare: Swedish National Guidelines for the Management of Stroke, Version for Health and Medical Personnel 2000. Available at: [www.sosse/sosmenyehtm](http://www.sosse/sosmenyehtm) 2000:Article number: 2002-2102-2001.
19. Kjellstrom T, Norrving B, Shatchkute A: Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:231-241.
20. Kwan J, Hand P, Sandercock P: A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. *Age Ageing* 2004;33:116-121.
21. Evenson KR, Rosamond WD, Morris DL: Prehospital and in-hospital delays in acute stroke care. *Neuroepidemiology* 2001;20:65-76.

22. Ferro J, Melo T, Oliveira V, Crespo M, Canhão P, Pinto A: An analysis of the admission delay of acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:72-75.
23. Moser DK, Kimble LP, Alberts MJ, Alonzo A, Croft JB, Dracup K, Evenson KR, Go AS, Hand MM, Kothari RU, Mensah GA, Morris DL, Pancioli AM, Riegel B, Zerwic JJ: Reducing delay in seeking treatment by patients with acute coronary syndrome and stroke: a scientific statement from the American Heart Association Council on cardiovascular nursing and stroke council. *Circulation* 2006;114:168-182.
24. Gil Nunez AC, Vivancos Mora J: Organization of medical care in acute stroke: importance of a good network. *Cerebrovasc Dis* 2004;17 Suppl 1:113-123.
25. Keskin O, Kalemoglu M, Ulusoy RE: A clinic investigation into prehospital and emergency department delays in acute stroke care. *Med Princ Pract* 2005;14:408-412.
26. Chang K, Tseng M, Tan T: Prehospital delay after acute stroke in Kaohsiung, Taiwan. *Stroke* 2004;35:700-704.
27. Yu RF, San Jose MC, Manzanilla BM, Oris MY, Gan R: Sources and reasons for delays in the care of acute stroke patients. *J Neurol Sci* 2002;199:49-54.
28. Mosley I, Nicol M, Donnan G, Patrick I, Kerr F, Dewey H: The impact of ambulance practice on acute stroke care. *Stroke* 2007;38:2765-2770.
29. Wein TH, Staub L, Felberg R, Hickenbottom SL, Chan W, Grotta JC, Demchuk AM, Groff J, Bartholomew LK, Morgenstern LB: Activation of emergency medical services for acute stroke in a nonurban population: the T.L.L. Temple Foundation Stroke Project. *Stroke* 2000;31:1925-1928.
30. Rosamond WD, Evenson KR, Schroeder EB, Morris DL, Johnson AM, Brice JH: Calling emergency medical services for acute stroke: a study of 9-1-1 tapes. *Prehosp Emerg Care* 2005;9:19-23.
31. Mandelzweig L, Goldbourt U, Boyko V, Tanne D: Perceptual, social, and behavioral factors associated with delays in seeking medical care in patients with symptoms of acute stroke. *Stroke* 2006;37:1248-1253.
32. Montaner J, Vidal C, Molina C, Alvarez-Sabin J: Selecting the target and the message for a stroke public education campaign: a local survey conducted by neurologists. *Eur J Epidemiol* 2001;17:581-586.
33. Porteous GH, Corry MD, Smith WS: Emergency medical services dispatcher identification of stroke and transient ischemic attack. *Prehosp Emerg Care* 1999;3:211-216.
34. DeLemos CD, Atkinson RP, Croopnick SL, Wentworth DA, Akins PT: How effective are "community" stroke screening programs at improving stroke knowledge and prevention practices? Results of a 3-month follow-up study. *Stroke* 2003;34:e247-249.
35. Agyeman O, Nedeltchev K, Arnold M, Fischer U, Remonda L, Isenegger J, Schroth G, Mattle HP: Time to admission in acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2006;37:963-966.
36. Harraf F, Sharma AK, Brown MM, Lees KR, Vass RI, Kalra L: A multicentre observational study of presentation and early assessment of acute stroke. *BMJ* 2002;325:17-21.
37. Schneider AT, Pancioli AM, Khoury JC, Rademacher E, Tuchfarber A, Miller R, Woo D, Kissela B, Broderick JP: Trends in community knowledge of the warning signs and risk factors for stroke. *JAMA* 2003;289:343-346.
38. Nedeltchev K, Fischer U, Arnold M, Kappeler L, Mattle HP: Low awareness of transient ischemic attacks and risk factors of stroke in a Swiss urban community. *J Neurol* 2007;254:179-184.

39. Müller-Nordhorn J, Nolte C, Rossnagel K, Jungehülsing G, Reich A, Roll S, Villringer A, Willich S: Knowledge about risk factors for stroke. A population-base survey with 28 090 participants. *Stroke* 2006;37:946-950.
40. Parahoo K, Thompson K, Cooper M, Stringer M, Ennis E, McCollam P: Stroke: awareness of the signs, symptoms and risk factors--a population-based survey. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:134-140.
41. Evci ED, Memis S, Ergin F, Beser E: A population-based study on awareness of stroke in Turkey. *Eur J Neurol* 2007;14:517-522.
42. Sug Yoon S, Heller RF, Levi C, Wiggers J, Fitzgerald PE: Knowledge of stroke risk factors, warning symptoms, and treatment among an Australian urban population. *Stroke* 2001;32:1926-1930.
43. Pandian JD, Jaison A, Deepak SS, Kalra G, Shamsheer S, Lincoln DJ, Abraham G: Public awareness of warning symptoms, risk factors, and treatment of stroke in northwest India. *Stroke* 2005;36:644-648.
44. DuBard CA, Garrett J, Gizlice Z: Effect of language on heart attack and stroke awareness among U.S Hispanics. *Am J Prev Med* 2006;30:189-196.
45. Luiz T, Moosmann A, Koch C, Behrens S, Daffertshofer M, Ellinger K: [Optimized logistics in the prehospital management of acute stroke]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001;36:735-741.
46. Schmidt NK, Huwel J, Weisner B: [Causes of a prolonged prehospital phase in patients admitted to a stroke unit. Can it be influenced by campaigns to educate the public?]. *Nervenarzt* 2005;76:181-185.
47. Alberts MJ, Perry A, Dawson DV, Bertels C: Effects of public and professional education on reducing the delay in presentation and referral of stroke patients. *Stroke* 1992;23:352-356.
48. Barsan W, Brott T, Broderick J, Haley EC J, Levy D, Marler J: Urgent therapy for acute stroke. Effects of a stroke trial on untreated patients. *Stroke* 1994;25:2132-2137.
49. Hodgson C, Lindsay P, Rubini F: Can mass media influence emergency department visits for stroke? *Stroke* 2007;38:2115-2122.
50. Morgenstern L, Staub L, Chan W, Wein T, Bartholomew L, King M, Felberg R, Burgin W, Groff J, Hickenbottom S, Saldin K, Demchuk A, Kalra A, Dhingra A, Grotta J: Improving delivery of acute stroke therapy: The TLL Temple Foundation Stroke Project. *Stroke* 2002;33:160-166.
51. Morgenstern L, Bartholomew L, Grotta J, Staub L, King M, Chan W: Sustained benefit of a community and professional intervention to increase acute stroke therapy. *Arch Intern Med* 2003;163:2198-2202.
52. Wojner-Alexandrov AW, Alexandrov AV, Rodriguez D, Persse D, Grotta JC: Houston paramedic and emergency stroke treatment and outcomes study (HoPSTO). *Stroke* 2005;36:1512-1518.
53. Kwan J, Hand P, Sandercock P: Improving the efficiency of delivery of thrombolysis for acute stroke: a systematic review. *QJM* 2004;97:273-279.
54. Behrens S, Daffertshofer M, Interthal C, Ellinger K, van Ackern K, Hennerici M: Improvement in stroke quality management by an educational programme. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:262-266.
55. Billings-Gagliardi S, Fontneau NM, Wolf MK, Barrett SV, Hademenos G, Mazor KM: Educating the next generation of physicians about stroke: incorporating stroke prevention into the medical school curriculum. *Stroke* 2001;32:2854-2859.

56. Wang MY, Lavine SD, Soukiasian H, Tabrizi R, Levy ML, Giannotta SL: Treating stroke as a medical emergency: a survey of resident physicians' attitudes toward "brain attack" and carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2001;48:1109-1115; discussion 1115-1107.
57. Derex L, Adeleine P, Nighoghossian N, Honnorat J, Trouillas P: Factors influencing early admission in a French stroke unit. *Stroke* 2002;33:153-159.
58. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM: Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 2001;56:1015-1020.
59. Camerlingo M, Casto L, Corsori B, Ferraro B, Gazzaniga G, Partziguian T, Signore M, Panagia C, Fascendini A, Cesana BM, Mamoli A: Experience with a questionnaire administered by emergency medical service for pre-hospital identification of patients with acute stroke. *Neurol Sci* 2001;22:357-361.
60. Nor AM, McAllister C, Louw SJ, Dyker AG, Davis M, Jenkinson D, Ford GA: Agreement between ambulance paramedic- and physician-recorded neurological signs with Face Arm Speech Test (FAST) in acute stroke patients. *Stroke* 2004;35:1355-1359.
61. ••• Stroke Unit Trialists' Collaboration: Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000197.
62. Stroke Unit Trialists' Collaboration: A systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ* 1997;314:1151-1159.
63. Barsan WG, Brott TG, Broderick JP, Haley EC, Levy DE, Marler JR: Time of hospital presentation in patients with acute stroke. *Arch Intern Med* 1993;153:2558-2561.
64. Harbison J, Massey A, Barnett L, Hodge D, Ford GA: Rapid ambulance protocol for acute stroke. *Lancet* 1999;353:1935.
65. Sobesky J, Frackowiak M, Zaro Weber O, Hahn M, Moller-Hartmann W, Rudolf J, Neveling M, Grond M, Schmulling S, Jacobs A, Heiss WD: The Cologne stroke experience: safety and outcome in 450 patients treated with intravenous thrombolysis. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:56-65.
66. Thomas SH, Kociszewski C, Schwamm LH, Wedel SK: The evolving role of helicopter emergency medical services in the transfer of stroke patients to specialized centers. *Prehosp Emerg Care* 2002;6:210-214.
67. Svenson JE, O'Connor JE, Lindsay MB: Is air transport faster? A comparison of air versus ground transport times for interfacility transfers in a regional referral system. *Air Med J* 2006;25:170-172.
68. Silliman SL, Quinn B, Huggett V, Merino JG: Use of a field-to-stroke center helicopter transport program to extend thrombolytic therapy to rural residents. *Stroke* 2003;34:729-733.
69. Diaz M, Hendey G, Winters R: How far is by air? The derivation of an air: ground coefficient. *J Emerg Med* 2003;24:199-202.
70. Diaz M, Hendey G, Bivins H: When is helicopter faster? A comparison of helicopter and ground ambulance transport times. *J Trauma* 2005;58:148-153.
71. Silbergleit R, Scott PA, Lowell MJ: Cost-effectiveness of helicopter transport of stroke patients for thrombolysis. *Acad Emerg Med* 2003;10:966-972.
72. Shafqat S, Kvedar JC, Guanci MM, Chang Y, Schwamm LH: Role for telemedicine in acute stroke. Feasibility and reliability of remote administration of the NIH stroke scale. *Stroke* 1999;30:2141-2145.
73. Wiborg A, Widder B: Teleneurology to improve stroke care in rural areas: The Telemedicine in Stroke in Swabia (TESS) Project. *Stroke* 2003;34:2951-2956.

74. Handschu R, Littmann R, Reulbach U, Gaul C, Heckmann J, Neundorfer B, Scibor M: Telemedicine in emergency evaluation of acute stroke: interrater agreement in remote video examination with a novel multimedia system. *Stroke* 2003;34:2842-2846.
75. Wang S, Lee SB, Pardue C, Ramsingh D, Waller J, Gross H, Nichols FT, 3rd, Hess DC, Adams RJ: Remote evaluation of acute ischemic stroke: reliability of National Institutes of Health Stroke Scale via telestroke. *Stroke* 2003;34:188-191.
76. Audebert HJ, Kukla C, Clarmann von Claranau S, Kuhn J, Vatankhah B, Schenkel J, Ickenstein GW, Haberl RL, Horn M: Telemedicine for safe and extended use of thrombolysis in stroke: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria. *Stroke* 2005;36:287-291.
77. Audebert HJ, Kukla C, Vatankhah B, Gotzler B, Schenkel J, Hofer S, Furst A, Haberl RL: Comparison of tissue plasminogen activator administration management between Telestroke Network hospitals and academic stroke centers: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care in Bavaria/Germany. *Stroke* 2006;37:1822-1827.
78. Hess DC, Wang S, Hamilton W, Lee S, Pardue C, Waller JL, Gross H, Nichols F, Hall C, Adams RJ: REACH: clinical feasibility of a rural telestroke network. *Stroke* 2005;36:2018-2020.
79. Schwab S, Vatankhah B, Kukla C, Hauchwitz M, Bogdahn U, Furst A, Audebert HJ, Horn M: Long-term outcome after thrombolysis in telemedical stroke care. *Neurology* 2007;69:898-903.
80. Audebert HJ, Schenkel J, Heuschmann PU, Bogdahn U, Haberl RL: Effects of the implementation of a telemedical stroke network: the Telemedic Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria, Germany. *Lancet Neurol* 2006;5:742-748.
81. Schwamm LH, Rosenthal ES, Hirshberg A, Schaefer PW, Little EA, Kvedar JC, Petkovska I, Koroshetz WJ, Levine SR: Virtual TeleStroke support for the emergency department evaluation of acute stroke. *Acad Emerg Med* 2004;11:1193-1197.
82. Bélvis R, Cocho D, Martí-Fàbregas, Pagonabarraga J, Aleu A, García-Bargo M, Pons j, Coma E, García-Alfranca F, Jimémez-Fàbrega X, Martí-Vilalta J: Benefits of a prehospital stroke code system. Feasibility and efficacy in the first year of clinical practice in Barcelona//Spain. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:96-101.
83. Giles MF, Rothwell PM: Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007;6:1063-1072.
84. Lavalley PC, Meseguer E, Abboud H, Cabrejo L, Olivot JM, Simon O, Mazighi M, Nifle C, Niclot P, Lapergue B, Klein IF, Brochet E, Steg PG, Leseche G, Labreuche J, Touboul PJ, Amarenco P: A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007;6:953-960.
85. •• Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, Lovelock CE, Binney LE, Bull LM, Cuthbertson FC, Welch SJ, Bosch S, Carasco-Alexander F, Silver LE, Gutnikov SA, Mehta Z: Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370:1432-1442.
86. Kwan J, Sandercock P: In-hospital care pathways for stroke: a Cochrane systematic review. *Stroke* 2003;34:587-588.
87. Suzuki M, Imai A, Honda M, Kobayashi K, Ohtsuka S: Role of a critical pathway for door-to-CT-completion interval in the management of acute ischemic stroke patients in the emergency room. *Keio J Med* 2004;53:247-250.

88. Mehdiratta M, Woolfenden AR, Chapman KM, Johnston DC, Schulzer M, Beckman J, Teal PA: Reduction in IV t-PA door to needle times using an Acute Stroke Triage Pathway. *Can J Neurol Sci* 2006;33:214-216.
89. NINDS rt-PA Stroke Study Group: A systems approach to immediate evaluation and management of hyperacute stroke. Experience at eight centers and implications for community practice and patient care. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group. *Stroke* 1997;28:1530-1540.
90. Acker JE, 3rd, Pancioli AM, Crocco TJ, Eckstein MK, Jauch EC, Larrabee H, Meltzer NM, Mergendahl WC, Munn JW, Prentiss SM, Sand C, Saver JL, Eigel B, Gilpin BR, Schoeberl M, Solis P, Bailey JR, Horton KB, Stranne SK: Implementation strategies for emergency medical services within stroke systems of care: a policy statement from the American Heart Association/American Stroke Association Expert Panel on Emergency Medical Services Systems and the Stroke Council. *Stroke* 2007;38:3097-3115.
91. Douglas VC, Tong DC, Gillum LA, Zhao S, Brass LM, Dostal J, Johnston SC: Do the Brain Attack Coalition's criteria for stroke centers improve care for ischemic stroke? *Neurology* 2005;64:422-427.
92. Alvarez Sabín J, Molina C, Abilleira S, Montaner J, García F, Alijotas J: "Stroke code". Shortening the delay in reperfusion treatment of acute ischemic stroke. *Med Clin (Barc)* 1999;113:481-483.
93. Lindsberg PJ, Happola O, Kallela M, Valanne L, Kuisma M, Kaste M: Door to thrombolysis: ER reorganization and reduced delays to acute stroke treatment. *Neurology* 2006;67:334-336.
94. Hamidon BB, Dewey HM: Impact of acute stroke team emergency calls on in-hospital delays in acute stroke care. *J Clin Neurosci* 2007;14:831-834.
95. Goldstein LB, Simel DL: Is this patient having a stroke? *JAMA* 2005;293:2391-2402.
96. Harbison J, Hossain O, Jenkinson D, Davis J, Louw SJ, Ford GA: Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians and ambulance staff using the face arm speech test. *Stroke* 2003;34:71-76.
97. Hand PJ, Kwan J, Lindley RI, Dennis MS, Wardlaw JM: Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: the brain attack study. *Stroke* 2006;37:769-775.
98. Nor AM, Davis J, Sen B, Shipsey D, Louw SJ, Dyker AG, Davis M, Ford GA: The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet Neurol* 2005;4:727-734.
99. Mitchell JB, Ballard DJ, Whisnant JP, Ammering CJ, Samsa GP, Matchar DB: What role do neurologists play in determining the costs and outcomes of stroke patients? *Stroke* 1996;27:1937-1943.
100. Goldstein LB, Matchar DB, Hoff-Lindquist J, Samsa GP, Horner RD: VA Stroke Study: neurologist care is associated with increased testing but improved outcomes. *Neurology* 2003;61:792-796.
101. Tilley B, Lyden P, Brott T, Lu M, Levine S, Welch K: Total Quality improvement method for reduction of delays between emergency department admission and treatment of acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *Arch Neurol* 2007;64:1466-1474.
102. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler J: Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke* 1994;25:2220-2226.

103. Trapl M, Enderle P, Nowotny M, Teuschl Y, Matz K, Dachenhausen A, Brainin M: Dysphagia bedside screening for acute-stroke patients: the Gugging Swallowing Screen. *Stroke* 2007;38:2948-2952.
104. Leys D, Ringelstein EB, Kaste M, Hacke W: The main components of stroke unit care: results of a European expert survey. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:344-352.
105. LaMonte MP, Bahouth MN, Hu P, Pathan MY, Yarbrough KL, Gunawardane R, Crarey P, Page W: Telemedicine for acute stroke: triumphs and pitfalls. *Stroke* 2003;34:725-728.
106. Wu O, Langhorne P: The challenge of acute-stroke management: Does telemedicine offer a solution? *International Journal of Stroke* 2006;1:201-207.
107. Ronning OM, Guldvog B, Stavem K: The benefit of an acute stroke unit in patients with intracranial haemorrhage: a controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:631-634.
108. Seenan P, Long M, Langhorne P: Stroke units in their natural habitat: systematic review of observational studies. *Stroke* 2007;38:1886-1892.
109. Candelise L, Gattinoni M, Bersano A, Micieli G, Sterzi R, Morabito A: Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. *Lancet* 2007;369:299-305.
110. Walsh T, Cotter S, Boland M, Greally T, O'Riordan R, Lyons D: Stroke unit care is superior to general rehabilitation unit care. *Ir Med J* 2006;99:300-302.
111. Launois R, Giroud M, Megnigbet AC, Le Lay K, Presente G, Mahagne MH, Durand I, Gaudin AF: Estimating the cost-effectiveness of stroke units in France compared with conventional care. *Stroke* 2004;35:770-775.
112. Epifanov Y, Dodel R, Haacke C, Schaeg M, Schoffski O, Hennerici M, Back T: Costs of acute stroke care on regular neurological wards: a comparison with stroke unit setting. *Health Policy* 2007;81:339-349.
113. Patel A, Knapp M, Perez I, Evans A, Kalra L: Alternative strategies for stroke care: cost-effectiveness and cost-utility analyses from a prospective randomized controlled trial. *Stroke* 2004;35:196-203.
114. ••• Brady BK, McGahan L, Skidmore B: Systematic review of economic evidence on stroke rehabilitation services. *Int J Technol Assess Health Care* 2005;21:15-21.
115. Moodie M, Cadilhac D, Pearce D, Mihalopoulos C, Carter R, Davis S, Donnan G: Economic evaluation of Australian stroke services: a prospective, multicenter study comparing dedicated stroke units with other care modalities. *Stroke* 2006;37:2790-2795.
116. Dewey HM, Sherry LJ, Collier JM: Stroke rehabilitation 2007: what should it be? *International Journal of Stroke* 2007;2:191-200.
117. Langhorne P, Pollock A: What are the components of effective stroke unit care? *Age Ageing* 2002;31:365-371.
118. Teasell R, Foley N, Bhogal S, Bagg S, Jutai J: Evidence-based practice and setting basic standards for stroke rehabilitation in Canada. *Top Stroke Rehabil* 2006;13:59-65.
119. Langhorne P, Dey P, Woodman M, Kalra L, Wood-Dauphinee S, Patel N, Hamrin E: Is stroke unit care portable? A systematic review of the clinical trials. *Age Ageing* 2005;34:324-330.
120. Fryback D, Thornbury J: The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991;88-94.
121. Schramm P, Schellinger PD, Klotz E, Kallenberg K, Fiebach JB, Kulkens S, Heiland S, Knauth M, Sartor K: Comparison of perfusion computed tomography and computed

tomography angiography source images with perfusion-weighted imaging and diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke of less than 6 hours' duration. *Stroke* 2004;35:1562-1568.

122. Barber PA, Hill MD, Eliasziw M, Demchuk AM, Pexman JH, Hudon ME, Tomanek A, Frayne R, Buchan AM: Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1528-1533.

123. Hand PJ, Wardlaw JM, Rowat AM, Haisma JA, Lindley RI, Dennis MS: Magnetic resonance brain imaging in patients with acute stroke: feasibility and patient related difficulties. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1525-1527.

124. ••• The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.

125. ••• Wardlaw JM, Keir SL, Dennis MS: The impact of delays in computed tomography of the brain on the accuracy of diagnosis and subsequent management in patients with minor stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:77-81.

126. ••• Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, Butman JA, Patronas N, Alger JR, Latour LL, Luby ML, Baird AE, Leary MC, Tremwel M, Ovbiagele B, Fredieu A, Suzuki S, Villablanca JP, Davis S, Dunn B, Todd JW, Ezzeddine MA, Haymore J, Lynch JK, Davis L, Warach S: Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004;292:1823-1830.

127. ••• Schellinger PD, Fiebich JB: Intracranial hemorrhage: the role of magnetic resonance imaging. *Neurocrit Care* 2004;1:31-45.

128. ••• Wardlaw JM, Seymour J, Cairns J, Keir S, Lewis S, Sandercock P: Immediate computed tomography scanning of acute stroke is cost-effective and improves quality of life. *Stroke* 2004;35:2477-2483.

129. von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S, Bozzao L, Manelfe C, Meier D, Hacke W: Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT. *Radiology* 2001;219:95-100.

130. von Kummer R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, Bluhmki E, Ringleb P, Meier DH, Hacke W: Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997;205:327-333.

131. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM: Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet* 2000;355:1670-1674.

132. Wardlaw JM, Mielke O: Early signs of brain infarction at CT: observer reliability and outcome after thrombolytic treatment--systematic review. *Radiology* 2005;235:444-453.

133. ••• Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S: Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007;369:293-298.

134. Wardlaw JM, West TM, Sandercock PA, Lewis SC, Mielke O: Visible infarction on computed tomography is an independent predictor of poor functional outcome after stroke, and not of haemorrhagic transformation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:452-458.

135. von Kummer R: Effect of training in reading CT scans on patient selection for ECASS II. *Neurology* 1998;51:S50-S52.

136. Wardlaw JM, Farrall AJ, Perry D, von Kummer R, Mielke O, Moulin T, Ciccone A, Hill M: Factors influencing the detection of early CT signs of cerebral ischemia: an internet-based, international multiobserver study. *Stroke* 2007;38:1250-1256.
137. von Kummer R, Meyding-Lamade U, Forsting M, Rosin L, Rieke K, Hacke W, Sartor K: Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:9-15; discussion 16-18.
138. Dzialowski I, Weber J, Doerfler A, Forsting M, von Kummer R: Brain tissue water uptake after middle cerebral artery occlusion assessed with CT. *J Neuroimaging* 2004;14:42-48.
139. Dzialowski I, Klotz E, Goericke S, Doerfler A, Forsting M, von Kummer R: Ischemic brain tissue water content: CT monitoring during middle cerebral artery occlusion and reperfusion in rats. *Radiology* 2007;243:720-726.
140. Hill MD, Rowley HA, Adler F, Eliasziw M, Furlan A, Higashida RT, Wechsler LR, Roberts HC, Dillon WP, Fischbein NJ, Firszt CM, Schulz GA, Buchan AM: Selection of acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with pro-urokinase by using ASPECTS. *Stroke* 2003;34:1925-1931.
141. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, Haley EC, Jr., Brott TG, Broderick JP, Horowitz S, Lyden PD, Lewandowski CA, Marler JR, Welch KM: Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001;286:2830-2838.
142. •• Dimigen M, Keir S, Dennis M, Wardlaw J: Long-term visibility of primary intracerebral hemorrhage on magnetic resonance imaging. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2004;13:104-108.
143. Ay H, Oliveira-Filho J, Buonanno FS, Schaefer PW, Furie KL, Chang YC, Rordorf G, Schwamm LH, Gonzalez RG, Koroshetz WJ: 'Footprints' of transient ischemic attacks: a diffusion-weighted MRI study. *Cerebrovasc Dis* 2002;14:177-186.
144. Fiehler J, Knudsen K, Kucinski T, Kidwell CS, Alger JR, Thomalla G, Eckert B, Wittkugel O, Weiller C, Zeumer H, Rother J: Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients. *Stroke* 2004;35:514-519.
145. •• Oppenheim C, Lamy C, Touze E, Calvet D, Hamon M, Mas JL, Meder JF: Do transient ischemic attacks with diffusion-weighted imaging abnormalities correspond to brain infarctions? *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1782-1787.
146. Wardlaw JM, Keir SL, Bastin ME, Armitage PA, Rana AK: Is diffusion imaging appearance an independent predictor of outcome after ischemic stroke? *Neurology* 2002;59:1381-1387.
147. Hand PJ, Wardlaw JM, Rivers CS, Armitage PA, Bastin ME, Lindley RI, Dennis MS: MR diffusion-weighted imaging and outcome prediction after ischemic stroke. *Neurology* 2006;66:1159-1163.
148. Kane I, Carpenter T, Chappell F, Rivers C, Armitage P, Sandercock P, Wardlaw J: Comparison of 10 different magnetic resonance perfusion imaging processing methods in acute ischemic stroke: effect on lesion size, proportion of patients with diffusion/perfusion mismatch, clinical scores, and radiologic outcomes. *Stroke* 2007;38:3158-3164.
149. Wintermark M, Reichhart M, Thiran JP, Maeder P, Chalaron M, Schnyder P, Bogousslavsky J, Meuli R: Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol* 2002;51:417-432.
150. Lev MH, Gonzalez RG, Schaefer PW, Koroshetz WJ, Dillon WP, Wintermark M: Cerebral blood flow thresholds in acute stroke triage. *Stroke* 2006;37:1334-1339.

151. \*\*\* Kane I, Sandercock P, Wardlaw J: Magnetic resonance perfusion diffusion mismatch and thrombolysis in acute ischaemic stroke: A systematic review of the evidence to date. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:485-490.
152. \*\* Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA* 1999;282:2003-2011.
153. Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, Baumann C, Nedeltchev K, Benninger D, Remonda L, von Budingen C, Diana A, Pangalu A, Schroth G, Baumgartner RW: Comparison of Intraarterial and Intravenous Thrombolysis for Ischemic Stroke With Hyperdense Middle Cerebral Artery Sign. *Stroke* 2008;39:379-383.
154. Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, Santamarina E, Delgado P, Montaner J, Alvarez-Sabin J, Molina CA: Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke* 2006;37:2301-2305.
155. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L, Schroth G, Mattle HP: NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2121-2125.
156. Allendoerfer J, Goertler M, von Reutern G: Prognostic relevance of ultra-early doppler sonography in acute ischaemic stroke: a prospective multicentre study. *Lancet Neurology* 2005;5:835-840.
157. Coutts SB, Simon JE, Tomanek AI, Barber PA, Chan J, Hudon ME, Mitchell JR, Frayne R, Eliasziw M, Buchan AM, Demchuk AM: Reliability of assessing percentage of diffusion-perfusion mismatch. *Stroke* 2003;34:1681-1683.
158. \*\*\* Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, Bammer R, Kakuda W, Lansberg MG, Shuaib A, Coplin W, Hamilton S, Moseley M, Marks MP: Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006;60:508-517.
159. \*\*\* Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams KR, Latronico N: Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2006;37:1334-1339.
160. Carpenter TK, Armitage PA, Bastin ME, Wardlaw JM: DSC perfusion MRI-Quantification and reduction of systematic errors arising in areas of reduced cerebral blood flow. *Magn Reson Med* 2006;55:1342-1349.
161. Rivers CS, Wardlaw JM, Armitage PA, Bastin ME, Carpenter TK, Cvorovic V, Hand PJ, Dennis MS: Do acute diffusion- and perfusion-weighted MRI lesions identify final infarct volume in ischaemic stroke? *Stroke* 2006;37:98-104.
162. Dávalos A, Blanco M, Pedraza S, Leira R, Castellanos M, Pumar J, Silva Y, Serena J, Castillo J: The clinical-DWI mismatch: a new diagnostic approach to the brain tissue at risk of infarction. *Neurology* 2004;62:2187-2192.
163. Kent DM, Hill MD, Ruthazer R, Coutts SB, Demchuk AM, Dzialowski I, Wunderlich O, von Kummer R: "Clinical-CT mismatch" and the response to systemic thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:1695-1699.
164. Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J: Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain* 2007;130:1988-2003.

165. Fiehler J, Albers GW, Boulanger JM, Derex L, Gass A, Hjort N, Kim JS, Liebeskind DS, Neumann-Haefelin T, Pedraza S, Rother J, Rothwell P, Rovira A, Schellinger PD, Trenkler J: Bleeding risk analysis in stroke imaging before thrombolysis (BRASIL): pooled analysis of T2\*-weighted magnetic resonance imaging data from 570 patients. *Stroke* 2007;38:2738-2744.
166. Forsting M, Wanke I: Funeral for a friend. *Stroke* 2003;34:1324-1332.
167. Willinsky RA, Taylor SM, TerBrugge K, Farb RI, Tomlinson G, Montanera W: Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. *Radiology* 2003;227:522-528.
168. ••• Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJ, Wartolowska K, Berry E: Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet* 2006;367:1503-1512.
169. Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, De Nigris E, Thomas S, Gillard J, Berry E, Young G, Rothwell P, Roditi G, Gough M, Brennan A, Bamford J, Best J: Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess* 2006;10:iii-iv, ix-x, 1-182.
170. Flossmann E, Rothwell PM: Prognosis of vertebrobasilar transient ischaemic attack and minor stroke. *Brain* 2003;126:1940-1954.
171. Khan S, Cloud GC, Kerry S, Markus HS: Imaging of vertebral artery stenosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1218-1225.
172. Postert T, Federlein J, Przuntek H, Buttner T: Insufficient and absent acoustic temporal bone window: potential and limitations of transcranial contrast-enhanced color-coded sonography and contrast-enhanced power-based sonography. *Ultrasound Med Biol* 1997;23:857-862.
173. Droste DW, Jurgens R, Nabavi DG, Schuierer G, Weber S, Ringelstein EB: Echocontrast-enhanced ultrasound of extracranial internal carotid artery high-grade stenosis and occlusion. *Stroke* 1999;30:2302-2306.
174. Droste DW, Jurgens R, Weber S, Tietje R, Ringelstein EB: Benefit of echocontrast-enhanced transcranial color-coded duplex ultrasound in the assessment of intracranial collateral pathways. *Stroke* 2000;31:920-923.
175. Droste DW, Nabavi DG, Kemeny V, Schulte-Altdorneburg G, Ritter MA, Weber S, Ringelstein EB: Echocontrast enhanced transcranial colour-coded duplex offers improved visualization of the vertebrobasilar system. *Acta Neurol Scand* 1998;98:193-199.
176. Ringelstein E, Van Eyck S, Mertens I: Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: comparison of CO<sub>2</sub> to acetazolamide. *Cereb Blood Flow Metab* 1992;12:162-168.
177. ••• Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MG: Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke* 2003;34:1324-1332.
178. Markus H, Cullinane M: Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain* 2001;124:457-467.
179. Blaser T, Hofmann K, Buerger T, Effenberger O, Wallesch CW, Goertler M: Risk of stroke, transient ischemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *Stroke* 2002;33:1057-1062.
180. Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DG, Kaps M, Markus HS, Russell D, Siebler M: Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke* 1998;29:725-729.

181. Markus HS, MacKinnon A: Asymptomatic embolization detected by Doppler ultrasound predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 2005;36:971-975.
182. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, Ringelstein EB: Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 2005;111:2233-2240.
183. Klötzsch C, Janssen G, Berlit P: Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale: experiences with 111 patients. *Neurology* 1994;44:1603-1606.
184. Rothwell P, Buchan A, Johnston S: Recent advances in management of transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *Lancet Neurol* 2005;5:323-331.
185. Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, Felsenstein M, Hennerici M: Transient ischemic attacks are more than "ministrokes". *Stroke* 2004;35:2453-2458.
186. Crisostomo RA, Garcia MM, Tong DC: Detection of diffusion-weighted MRI abnormalities in patients with transient ischemic attack: correlation with clinical characteristics. *Stroke* 2003;34:932-937.
187. Coutts SB, Simon JE, Eliasziw M, Sohn CH, Hill MD, Barber PA, Palumbo V, Kennedy J, Roy J, Gagnon A, Scott JN, Buchan AM, Demchuk AM: Triaging transient ischemic attack and minor stroke patients using acute magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2005;57:848-854.
188. Redgrave JN, Coutts SB, Schulz UG, Briley D, Rothwell PM: Systematic review of associations between the presence of acute ischemic lesions on diffusion-weighted imaging and clinical predictors of early stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2007;38:1482-1488.
189. Douglas VC, Johnston CM, Elkins J, Sidney S, Gress DR, Johnston SC: Head computed tomography findings predict short-term stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2003;34:2894-2898.
190. Christensen H, Fogh Christensen A, Boysen GG: Abnormalities on ECG and telemetry predict stroke outcome at 3 months. *J Neurol Sci* 2005;234:99-103.
191. Fure B, Bruun Wyller T, Thommessen B: Electrocardiographic and troponin T changes in acute ischaemic stroke. *J Intern Med* 2006;259:592-597.
192. Tatschl C, Stollberger C, Matz K, Yilmaz N, Eckhardt R, Nowotny M, Dachenhausen A, Brainin M: Insular involvement is associated with QT prolongation: ECG abnormalities in patients with acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:47-53.
193. Gunalp M, Atalar E, Coskun F, Yilmaz A, Aksoyek S, Aksu NM, Sivri B: Holter monitoring for 24 hours in patients with thromboembolic stroke and sinus rhythm diagnosed in the emergency department. *Adv Ther* 2006;23:854-860.
194. Douen AG, Pageau N, Medic S: Serial Electrocardiographic Assessments Significantly Improve Detection of Atrial Fibrillation 2.6-Fold in Patients With Acute Stroke. *Stroke* 2008;39:480-482.
195. Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M: Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2007;38:2935-2940.
196. Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R: Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004;35:1647-1651.

197. Lerakis S, Nicholson WJ: Part I: use of echocardiography in the evaluation of patients with suspected cardioembolic stroke. *Am J Med Sci* 2005;329:310-316.
198. Kapral MK, Silver FL: Preventive health care, 1999 update: 2. Echocardiography for the detection of a cardiac source of embolus in patients with stroke. Canadian Task Force on Preventive Health Care. *Cmaj* 1999;161:989-996.
199. de Bruijn SF, Agema WR, Lammers GJ, van der Wall EE, Wolterbeek R, Holman ER, Bollen EL, Bax JJ: Transesophageal echocardiography is superior to transthoracic echocardiography in management of patients of any age with transient ischemic attack or stroke. *Stroke* 2006;37:2531-2534.
200. Chiarella F, Santoro E, Domenicucci S, Maggioni A, Vecchio C: Predischarge two-dimensional echocardiographic evaluation of left ventricular thrombosis after acute myocardial infarction in the GISSI-3 study. *Am J Cardiol* 1998;81:822-827.
201. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG: Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1622-1626.
202. Kurth T, Moore S, Gaziano J, Kase C, Stampfer M, Berger K, Buring J: Healthy lifestyle and the risk of stroke in women. *Arch Intern Med* 2006;166:1403-1409.
203. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R: Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.
204. Neal B, MacMahon S, Chapman N: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000;356:1955-1964.
205. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-764.
206. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, Casiglia E, Kerlikowske K, Coope J: Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. INDANA Group. *Lancet* 1999;353:793-796.
207. •• Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Manolis A, Nilsson PM, Redon J, Struijker-Boudier HA, Viigimaa M, Adamopoulos S, Bertomeu V, Clement D, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, O'Brien E, Ponikowski P, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of H, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of C: 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462-1536.
208. ••• Mancia G: Optimal control of blood pressure in patients with diabetes reduces the incidence of macro- and microvascular events. *J Hypertens Suppl* 2007;25 Suppl 1:S7-12.

209. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, Neaton JD, Grimm RH, Jr., Hansson L, Lacourciere Y, Muller J, Sleight P, Weber MA, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders RJ: Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073-2082.
210. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
211. Kizer JR, Dahlof B, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Wachtell K, Edelman JM, Snapinn SM, Harris KE, Devereux RB: Stroke reduction in hypertensive adults with cardiac hypertrophy randomized to losartan versus atenolol: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45:46-52.
212. ALLHAT investigators: Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
213. Ekblom T, Linjer E, Hedner T, Lanke J, De Faire U, Wester PO, Dahlof B, Schersten B: Cardiovascular events in elderly patients with isolated systolic hypertension. A subgroup analysis of treatment strategies in STOP-Hypertension-2. *Blood Press* 2004;13:137-141.
214. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR: Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005-2012.
215. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.
216. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Collins R, Beevers G, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J: Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005;28:1151-1157.
217. ••• Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-125.
218. ••• Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul PJ: Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902-2909.
219. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
220. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ: Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988;259:1025-1029.
221. Abbott RD, Yin Y, Reed DM, Yano K: Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986;315:717-720.

222. Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N Engl J Med* 1988;318:937-941.
223. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA* 1993;269:232-236.
224. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M: Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* 1995;274:155-160.
225. Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Wada Y, Kondo T, Inaba Y, Tamakoshi A: Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. *Am J Epidemiol* 2005;161:170-179.
226. Qureshi AI, Suri MF, Kirmani JF, Divani AA: Cigarette smoking among spouses: another risk factor for stroke in women. *Stroke* 2005;36:e74-76.
227. Shinton R, Beevers G: Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789-794.
228. Ong MK, Glantz SA: Cardiovascular health and economic effects of smoke-free workplaces. *Am J Med* 2004;117:32-38.
229. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J: Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003;289:579-588.
230. Mukamal KJ, Ascherio A, Mittleman MA, Conigrave KM, Camargo CA, Jr., Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC, Rimm EB: Alcohol and risk for ischemic stroke in men: The role of drinking patterns and usual beverage. *Ann Intern Med* 2005;142:11-19.
231. Bazzano LA, Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen CS, Duan X, Chen J, Wildman RP, Klag MJ, He J: Alcohol consumption and risk for stroke among Chinese men. *Ann Neurol* 2007;62:569-578.
232. Lee C, Folsom A, Blair S: Physical activity and stroke risk: A meta-analysis. *Stroke* 2003;34:2475-2481.
233. Deplanque D, Masse I, Lefebvre C, Libersa C, Leys D, Bordet R: Prior TIA, lipid-lowering drug use, and physical activity decrease ischemic stroke severity. *Neurology* 2006;67:1403-1410.
234. Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, Hennekens CH, Spiegelman D, Willett WC: Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999;282:1233-1239.
235. He K, Song Y, Daviglius M, Liu K, Van Horn L, Dyer A, Goldbourt U, Greenland P: Fish consumption and incidence of stroke: A meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004;35:1538-1542.
236. Mellen PB, Walsh TF, Herrington DM: Whole grain intake and cardiovascular disease: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;85:1495-1502.
237. Umesawa M, Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Kondo T, Inaba Y, Tanabe N, Tamakoshi A: Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: the JACC Study. *Stroke* 2006;37:20-26.
238. He K, Merchant A, Rimm EB, Rosner BA, Stampfer MJ, Willett WC, Ascherio A: Dietary fat intake and risk of stroke in male US healthcare professionals: 14 year prospective cohort study. *BMJ* 2003;327:777-782.
239. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, Kuller LH, LaCroix AZ, Langer RD, Lasser NL, Lewis CE, Limacher MC, Margolis KL, Mysiw

WJ, Ockene JK, Parker LM, Perri MG, Phillips L, Prentice RL, Robbins J, Rossouw JE, Sarto GE, Schatz IJ, Snetselaar LG, Stevens VJ, Tinker LF, Trevisan M, Vitolins MZ, Anderson GL, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Brunner RL, Brzyski RG, Caan B, Chlebowski RT, Gass M, Granek I, Greenland P, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix SL, Hubbell FA, Johnson KC, Kotchen JM: Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:655-666.

240. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, Buring JE, Manson JE: Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002;162:2557-2562.

241. Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM, Kase CS, Cook NR, Manson JE, Buring JE: Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation* 2005;111:1992-1998.

242. Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Sarti C, Mannisto S, Jousilahti P: Body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio on the risk of total and type-specific stroke. *Arch Intern Med* 2007;167:1420-1427.

243. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM: Influence of weight reduction on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878-884.

244. Curioni C, Andre C, Veras R: Weight reduction for primary prevention of stroke in adults with overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD006062

245. Marniemi J, Alanen E, Impivaara O, Seppanen R, Hakala P, Rajala T, Ronnema T: Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:188-197.

246. Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P, Heckbert SR, Johnson KC, Manson JE, Sidney S, Trevisan M: Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007;115:846-854.

247. Tornwall ME, Virtamo J, Korhonen PA, Virtanen MJ, Albanes D, Huttunen JK: Postintervention effect of alpha tocopherol and beta carotene on different strokes: a 6-year follow-up of the Alpha Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study. *Stroke* 2004;35:1908-1913.

248. ••• Miller ER, 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E: Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.

249. The Homocysteine Studies Collaboration: Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-2022.

250. Yang Q, Botto LD, Erickson JD, Berry RJ, Sambell C, Johansen H, Friedman JM: Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation* 2006;113:1335-1343.

251. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, Sun N, Liu L, Xu X: Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369:1876-1882.

252. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ: Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. a prospective, observational study. *Ann Intern Med* 2001;135:1-8.

253. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N: Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.

254. \*\*\* Gabriel S, Carmona L, Roque M, Sanchez G, Bonfill X: Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002229.
255. Brunner RL, Gass M, Aragaki A, Hays J, Granek I, Woods N, Mason E, Brzyski R, Ockene J, Assaf A, LaCroix A, Matthews K, Wallace R: Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1976-1986.
256. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML: Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-1477.
257. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, Warlow C, Hafner B, Thompson E, Norton S: Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:313-316.
258. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group: Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-135.
259. ETDRS Investigators: Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992;268:1292-1300.
260. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
261. de Gaetano G: Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001;357:89-95.
262. Iso H, Hennekens CH, Stampfer MJ, Rexrode KM, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Manson JE: Prospective study of aspirin use and risk of stroke in women. *Stroke* 1999;30:1764-1771.
263. Bartolucci AA, Howard G: Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2006;98:746-750.
264. \*\*\* Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306-313.
265. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE: A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-1304.
266. \*\*\* Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
267. Hobson RW, 2nd, Krupski WC, Weiss DG: Influence of aspirin in the management of asymptomatic carotid artery stenosis. VA Cooperative Study Group on Asymptomatic Carotid Stenosis. *J Vasc Surg* 1993;17:257-263; discussion 263-255.
268. Engelter S, Lyrer P: Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001458.

269. \*\*\* Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI: Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.
270. \*\*\* Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS: A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007;36:151-156.
271. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E: Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
272. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Yusuf S: Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-1912.
273. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briet E: Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333:11-17.
274. \*\*\* Chambers BR, Donnan GA: Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001923.
275. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-1428.
276. \*\*\* Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D: Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-1502.
277. Baker WH, Howard VJ, Howard G, Toole JF: Effect of contralateral occlusion on long-term efficacy of endarterectomy in the asymptomatic carotid atherosclerosis study (ACAS). ACAS Investigators. *Stroke* 2000;31:2330-2334.
278. Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA: New evidence for stroke prevention: Scientific review. *JAMA* 2002;288:1388-1395.
279. The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group: Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *Lancet* 1995;345:209-212.
280. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group: Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. *Mayo Clin Proc* 1992;67:513-518.
281. Derdeyn C: Carotid stenting for asymptomatic carotid stenosis: trial it. *Stroke* 2007;38:715-720.
282. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P: Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003;34:2741-2748.
283. Group P: Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995;108:710-717.
284. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
285. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J: Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002;324:699-702.

286. PROGRESS collaborative group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041.
287. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
288. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HC: Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218-1226.
289. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Scherthaner G, Pirags V, Kupfer S, Dormandy J: Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007;38:865-873.
290. •• Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein L, Hennerici M, Rudolph A, Sillensen H, Simunovic L, Szarek M, Welch K, Zivin J: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.
291. •• Blanco M, Nombela F, Castellanos M, Rodriguez-Yanez M, Garcia-Gil M, Leira R, Lizasoain I, Serena J, Vivancos J, Moro MA, Davalos A, Castillo J: Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology* 2007;69:904-910.
292. Vivekananthan D, Penn M, Sapp S, Hsu A, Topol E: Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: Meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003;361:2017-2023.
293. Eidelman RS, Hollar D, Hebert PR, Lamas GA, Hennekens CH: Randomized trials of vitamin E in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2004;164:1552-1556.
294. ••• Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C: Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;297:842-857.
295. Wald DS, Law M, Morris JK: Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202.
296. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, Sides EG, Wang CH, Stampfer M: Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:565-575.
297. Bona KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K: Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1578-1588.
298. Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J: Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;296:2720-2726.
299. VITATOPS Trial Study Group: The VITATOPS (Vitamins to Prevent Stroke) Trial: rationale and design of an international, large, simple, randomised trial of homocysteine-lowering multivitamin therapy in patients with recent transient ischaemic attack or stroke. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:120-126.
300. •• Bassetti CL: Sleep and stroke. *Semin Neurol* 2005;25:19-32.

301. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A: Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007;357:2262-2268.
302. Overell JR, Bone I, Lees KR: Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172-1179.
303. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S: Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:797-802.
304. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, Whisnant JP, Wiebers DO, Covatt JL, Petterson TM, Christianson TJ, Agmon Y: Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:440-445.
305. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J: Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-1746.
306. Wahl A, Krumdordf U, Meier B, Sievert H, Ostermayer S, Billinger K, Schwerzmann M, Becker U, Seiler C, Arnold M, Mattle HP, Windecker S: Transcatheter treatment of atrial septal aneurysm associated with patent foramen ovale for prevention of recurrent paradoxical embolism in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:377-380.
307. Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann M, Seiler C, Mattle HP, Meier B: Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:750-758.
308. ••• Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI: A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-1249.
309. ••• Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
310. Algra A, van Gijn J: Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:197-199.
311. The Dutch TIA Trial Study Group: A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261-1266.
312. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C: The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044-1054.
313. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR: Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007;297:2018-2024.
314. ••• Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Kasner SE, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG: Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:1305-1316.
315. ••• CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
316. ••• Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A: European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
317. •• Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, Alvarez-Sabin J, Torres F: Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004296.

318. \*\*\* Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A: Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-1673.
319. Chang YJ, Ryu SJ, Lee TH: Dose titration to reduce dipyridamole-related headache. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:258-262.
320. Diener H, Davidai G: Dipyridamole and headache. *Future Neurology* 2007;2:279-283.
321. \*\*\* Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-337.
322. Yusuf S, Zhao F, Mehta S, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox K, and the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndroms without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
323. \*\*\* Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP, Jr., Jackson CM, Pullicino P: A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-1451.
324. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group: A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997;42:857-865.
325. \*\*\* Algra A: Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:115-124.
326. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group: Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-1262.
327. Visser CA, Kan G, Meltzer RS, Lie KI, Durrer D: Long-term follow-up of left ventricular thrombus after acute myocardial infarction. A two-dimensional echocardiographic study in 96 patients. *Chest* 1984;86:532-536.
328. Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ, Goldman S, Chaparro S, Vahanian A, Halinen MO, Horrow J, Halperin JL: Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. *Am Heart J* 2006;152:967-973.
329. Dressler FA, Craig WR, Castello R, Labovitz AJ: Mobile aortic atheroma and systemic emboli: efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:134-138.
330. Echiverri HC, Rubino FA, Gupta SR, Gujrati M: Fusiform aneurysm of the vertebrobasilar arterial system. *Stroke* 1989;20:1741-1747.
331. Engelter ST, Brandt T, DeBette S, Caso V, Lichy C, Pezzini A, Abboud S, Bersano A, Dittrich R, Grond-Ginsbach C, Hausser I, Kloss M, Grau AJ, Tatlisumak T, Leys D, Lyrer PA: Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke* 2007;38:2605-2611.
332. \*\*\* European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: Interim results from the mrc european carotid surgery trial. *Lancet* 1996;347:1591-1593.

333. \*\*\* North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-453.
334. \*\*\* Cina C, Clase C, Haynes R: Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999
335. \*\* Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ: Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107-116.
336. \*\* Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ: Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-924.
337. Bond R, Rerkasem K, AbuRahma AF, Naylor AR, Rothwell PM: Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD000160.
338. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ: Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and nondisabling stroke. *Stroke* 2004;35:2855-2861.
339. Inzitari D, Eliasziw M, Sharpe BL, Fox AJ, Barnett HJ: Risk factors and outcome of patients with carotid artery stenosis presenting with lacunar stroke. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. Neurology* 2000;54:660-666.
340. Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Alamowitch S, Fox AJ, Hachinski VC, Barnett HJ: Prognostic importance of leukoaraiosis in patients with symptomatic internal carotid artery stenosis. *Stroke* 2002;33:1651-1655.
341. \*\*\* Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin J-P, Larrue V, Lièvre M, Leys D, Bonneville J-F, Watelet J, Pruvo J-P, Albucher J-F, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touzé E, Giroud M, Hosseini H, Pillet J-C, Favrole P, Neau J-P, Ducrocq X, for the EVA-3S Investigators: Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis. *N Engl J Med* 2006;355:1660-1671.
342. \*\*\* Ringleb PA, Allenberg JR, Berger J, Brückmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stिंगele R, Zeumer H, Hacke W: 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:1239-1247.
343. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493-1501.
344. \*\*\* Cavatas Group: Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1729-1737.
345. Kastrup A, Groschel K: Carotid endarterectomy versus carotid stenting: an updated review of randomized trials and subgroup analyses. *Acta Chir Belg* 2007;107:119-128.
346. The EC/IC Bypass Study Group: Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *N Engl J Med* 1985;313:1191-1200.
347. Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG, Cloft

HJ: Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2006;113:555-563.

348. Jiang WJ, Xu XT, Du B, Dong KH, Jin M, Wang QH, Ma N: Long-term outcome of elective stenting for symptomatic intracranial vertebrobasilar stenosis. *Neurology* 2007;68:856-858.

349. Jiang WJ, Xu XT, Du B, Dong KH, Jin M, Wang QH, Ma N: Comparison of elective stenting of severe vs moderate intracranial atherosclerotic stenosis. *Neurology* 2007;68:420-426.

350. Marks MP, Wojak JC, Al-Ali F, Jayaraman M, Marcellus ML, Connors JJ, Do HM: Angioplasty for symptomatic intracranial stenosis: clinical outcome. *Stroke* 2006;37:1016-1020.

351. Fiorella D, Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, Niemann DB, Aagaard-Kienitz B, Hanel RA, Woo H, Rasmussen PA, Hopkins LN, Masaryk TJ, McDougall CG: US multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atheromatous disease: periprocedural results. *Stroke* 2007;38:881-887.

352. •• Bose A, Hartmann M, Henkes H, Liu HM, Teng MM, Szikora I, Berlis A, Reul J, Yu SC, Forsting M, Lui M, Lim W, Sit SP: A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study. *Stroke* 2007;38:1531-1537.

353. •• SSYLVIA Study investigators: Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVIA): study results. *Stroke* 2004;35:1388-1392.

354. Lindstrom E, Boysen G, Christiansen L, Nansen B, Nielsen P: Reliability of Scandinavian neurological stroke scale. *Cerebrovasc Dis* 1991;1:103-107.

355. Sulter G, Elting JW, Langedijk M, Maurits NM, De Keyser J: Admitting acute ischemic stroke patients to a stroke care monitoring unit versus a conventional stroke unit: a randomized pilot study. *Stroke* 2003;34:101-104.

356. Cavallini A, Micieli G, Marcheselli S, Quaglini S: Role of monitoring in management of acute ischemic stroke patients. *Stroke* 2003;34:2599-2603.

357. Ronning OM, Guldvog B: Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke* 1999;30:2033-2037.

358. Bamford J, Dennis M, Sandercock P, Burn J, Warlow C: The frequency, causes and timing of death within 30 days of a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:824-829.

359. Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon WM, Frye RL, Whisnant JP: Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence, and mortality. *Stroke* 1992;23:1250-1256.

360. Barber M, Morton JJ, Macfarlane PW, Barlow N, Roditi G, Stott DJ: Elevated troponin levels are associated with sympathoadrenal activation in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:260-266.

361. Bhalla A, Sankaralingam S, Dundas R, Swaminathan R, Wolfe CD, Rudd AG: Influence of raised plasma osmolality on clinical outcome after acute stroke. *Stroke* 2000;31:2043-2048.

362. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartlidge NE, Bamford JM, James OF, Alberti KG: Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 2007;6:397-406.

363. Asplund K, Marke LA, Terent A, Gustafsson C, Wester P: Costs and gains in stroke prevention: European perspective. *Cerebrovasc Dis* 1993;3 (suppl):34-42.

364. Castillo J, Leira R, Garcia MM, Serena J, Blanco M, Davalos A: Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004;35:520-526.
365. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA: Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002;33:1315-1320.
366. Blood pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC): Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD000039.
367. Nazir FS, Overell JR, Bolster A, Hilditch TE, Lees KR: Effect of perindopril on cerebral and renal perfusion on normotensives in mild early ischaemic stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:77-83.
368. COSSACS investigators: COSSACS (Continue or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study): rationale and design. *J Hypertens* 2005;23:455-458.
369. Thomas GN, Chan P, Tomlinson B: The role of angiotensin II type 1 receptor antagonists in elderly patients with hypertension. *Drugs Aging* 2006;23:131-155.
370. Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P: Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA* 1996;276:1328-1331.
371. Kiers L, Davis SM, Larkins R, Hopper J, Tress B, Rossiter SC, Carlin J, Ratnaike S: Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:263-270.
372. van Kooten F, Hoogerbrugge N, Naarding P, Koudstaal PJ: Hyperglycemia in the acute phase of stroke is not caused by stress. *Stroke* 1993;24:1129-1132.
373. Baird TA, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, Colman PG, Chambers BR, Davis SM: Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003;34:2208-2214.
374. Baird TA, Parsons MW, Barber PA, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, Colman PG, Jerums G, Chambers BR, Davis SM: The influence of diabetes mellitus and hyperglycaemia on stroke incidence and outcome. *J Clin Neurosci* 2002;9:618-626.
375. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, Baird TA, Darby DG, Byrnes G, Tress BM, Davis SM: Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol* 2002;52:20-28.
376. Huff JS: Stroke mimics and chameleons. *Emerg Med Clin North Am* 2002;20:583-595.
377. Fukuda H, Kitani M, Takahashi K: Body temperature correlates with functional outcome and the lesion size of cerebral infarction. *Acta Neurol Scand* 1999;100:385-390.
378. Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL, Olsen TS: Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet* 1996;347:422-425.
379. Castillo J, Davalos A, Noya M: Aggravation of acute ischemic stroke by hyperthermia is related to an excitotoxic mechanism. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:22-27.
380. Hajat C, Hajat S, Sharma P: Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 2000;31:410-414.
381. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Scheider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998;352:1245-1251.

382. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, Hennerici M: Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke. *JAMA* 1995;274:1017-1025.
383. ••• Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E: Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD000213.
384. ••• Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC, Jr., Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G: Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-774.
385. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR: Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke* 2005;36:2110-2115.
386. Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, Hill MD: Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:826-829.
387. van Oostenbrugge RJ, Hupperts RM, Lodder J: Thrombolysis for acute stroke with special emphasis on the very old: experience from a single Dutch centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:375-377.
388. Ringleb PA, Schwark C, Köhrmann M, Kulkens S, Jüttler E, Hacke W, Schellinger PD: Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke in octogenarians: selection by magnetic resonance imaging improves safety but does not improve outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:690-693.
389. Elkind MS, Prabhakaran S, Pittman J, Koroshetz W, Jacoby M, Johnston KC: Sex as a predictor of outcomes in patients treated with thrombolysis for acute stroke. *Neurology* 2007;68:842-848.
390. Hill MD, Buchan AM: Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES). *CMAJ* 2005;172:1307-1312.
391. Bateman BT, Schumacher HC, Boden-Albala B, Berman MF, Mohr JP, Sacco RL, Pile-Spellman J: Factors associated with in-hospital mortality after administration of thrombolysis in acute ischemic stroke patients: an analysis of the nationwide inpatient sample 1999 to 2002. *Stroke* 2006;37:440-446.
392. ••• Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kulkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soenne L, Toni D, Vanhooren G: Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369:275-282.
393. Katzan IL, Hammer MD, Furlan AJ, Hixson ED, Nadzam DM: Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Cleveland update. *Stroke* 2003;34:799-800.
394. Graham GD: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003;34:2847-2850.
395. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M, Demchuk AM, Moye LA, Hill MD, Wojner AW: Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004;351:2170-2178.
396. Molina CA, Ribo M, Rubiera M, Montaner J, Santamarina E, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, Huertas R, Purroy F, Delgado P, Alvarez-Sabin J: Microbubble administration

accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2006;37:425-429.

397. Köhrmann M, Jüttler E, Fiebach JB, Huttner HB, Siebert S, Schwark C, Ringleb PA, Schellinger PD, Hacke W: MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study. *Lancet Neurol* 2006;5:661-667.

398. Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, Kohrmann M, Molina CA, Neumann-Haefelin T, Ribo M, Singer OC, Zaro-Weber O, Sobesky J: MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke* 2007;38:2640-2645.

399. •• Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, Kemp S, Wijman CA, Marks MP, Albers GW: Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke* 2007;38:2275-2278.

400. The Multicenter Acute Stroke Trial - Europe Study Group: Thrombolytic Therapy with Streptokinase in Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 1996;335:145-150.

401. (MAST-I) Group: Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicentre Acute Stroke Trial-Italy. *Lancet* 1995;346:1509-1514.

402. •• Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, Fischer M, Furlan A, Kaste M, Lees KR, Soehngen M, Warach S: The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005;36:66-73.

403. •• Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, Sachara C, Soehngen M, Warach S, Hacke W: Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006;37:1227-1231.

404. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, Miyamoto S, Sasaki M, Inoue T: Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke* 2007;38:2633-2639.

405. Nedeltchev K, Fischer U, Arnold M, Ballinari P, Haefeli T, Kappeler L, Brekenfeld C, Remonda L, Schroth G, Mattle HP: Long-term effect of intra-arterial thrombolysis in stroke. *Stroke* 2006;37:3002-3007.

406. IMS investigators: The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007;38:2127-2135.

407. Macleod MR, Davis SM, Mitchell PJ, Gerraty RP, Fitt G, Hankey GJ, Stewart-Wynne EG, Rosen D, McNeil JJ, Bladin CF, Chambers BR, Herkes GK, Young D, Donnan GA: Results of a multicentre, randomised controlled trial of intra-arterial urokinase in the treatment of acute posterior circulation ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:12-17.

408. Brandt T, von Kummer R, Muller Kupperts M, Hacke W: Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* 1996;27:875-881.

409. Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Bruckmann H, del Zoppo GJ: Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 1988;19:1216-1222.

410. •• Lindsberg PJ, Mattle HP: Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke* 2006;37:922-928.

411. •• Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, Lutsep HL, Nesbit GM, Gobelny T, Rymer MM, Silverman IE, Higashida RT, Budzik RF, Marks MP:

Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005;36:1432-1438.

412. ••• International-Stroke-Trial-Collaborative-Group: The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-1581.

413. ••• CAST-Collaborative-Group: CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1641-1649.

414. Rödén-Jülig A, Britton M, Malmkvist K, Leijd B: Aspirin in the prevention of progressing stroke: a randomized controlled study. *J Intern Med* 2003;254:584-590.

415. ••• AbESST investigators: Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of a randomized phase 2 trial. *Stroke* 2005;36:880-890.

416. ••• Adams HP, Jr., Effron MB, Torner J, Davalos A, Frayne J, Teal P, Leclerc J, Oemar B, Padgett L, Barnathan ES, Hacke W: Emergency Administration of Abciximab for Treatment of Patients With Acute Ischemic Stroke: Results of an International Phase III Trial. Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke* 2008;39:87-99.

417. ••• Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi TH, Ahuja AT, Chan FL, Fong KY, Law CB, Wong A: Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1588-1593.

418. ••• Wong KS, Chen C, Ng PW, Tsoi TH, Li HL, Fong WC, Yeung J, Wong CK, Yip KK, Gao H, Wong HB: Low-molecular-weight heparin compared with aspirin for the treatment of acute ischaemic stroke in Asian patients with large artery occlusive disease: a randomised study. *Lancet Neurol* 2007;6:407-413.

419. ••• Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, Langohr HD, Bewermeyer H, Landgraf H, Hennerici M, Welzel D, Grave M, Brom J, Weidinger G: Treatment of acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the TOPAS trial. Therapy of Patients With Acute Stroke (TOPAS) Investigators. *Stroke* 2001;32:22-29.

420. •• Bath PM, Lindenstrom E, Boysen G, De Deyn P, Friis P, Leys D, Marttila R, Olsson J, O'Neill D, Orgogozo J, Ringelstein B, van der Sande J, Turpie AG: Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial. *Lancet* 2001;358:702-710.

421. ••• Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM: Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. *Lancet* 2000;355:1205-1210.

422. ••• The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators: Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;279:1265-1272.

423. ••• Gubitz G, Sandercock P, Counsell C: Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD000024.

424. Camerlingo M, Salvi P, Belloni G, Gamba T, Cesana BM, Mamoli A: Intravenous heparin started within the first 3 hours after onset of symptoms as a treatment for acute nonlacunar hemispheric cerebral infarctions. *Stroke* 2005;36:2415-2420.

425. Chamorro A, Busse O, Obach V, Toni D, Sandercock P, Reverter JC, Cervera A, Torres F, Davalos A: The rapid anticoagulation prevents ischemic damage study in acute stroke--final results from the writing committee. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:402-404.

426. Chamorro A: Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: yes. *Stroke* 2006;37:3052-3053.

427. Sandercock P: Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: no. Stroke 2006;37:3054-3055.
428. ••• Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V: Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. Stroke 2007;38:423-430.
429. •• Shuaib A, Lees KR, Lyden P, Grotta J, Davalos A, Davis SM, Diener HC, Ashwood T, Wasiewski WW, Emeribe U: NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. N Engl J Med 2007;357:562-571.
430. ••• Muir KW, Lees KR, Ford I, Davis S: Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial. Lancet 2004;363:439-445.
431. Amaro S, Soy D, Obach V, Cervera A, Planas AM, Chamorro A: A pilot study of dual treatment with recombinant tissue plasminogen activator and uric acid in acute ischemic stroke. Stroke 2007;38:2173-2175.
432. Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, Secades JJ, Mercadal J, Lopez S, Cobo E, Warach S, Sherman D, Clark WM, Lozano R: Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. Stroke 2002;33:2850-2857.
433. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R: 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. Arch Neurol 1996;53:309-315.
434. Qureshi AI, Suarez JI, Yahia AM, Mohammad Y, Uzun G, Suri MF, Zaidat OO, Ayata C, Ali Z, Wityk RJ: Timing of neurologic deterioration in massive middle cerebral artery infarction: a multicenter review. Crit Care Med 2003;31:272-277.
435. Unterberg AW, Kiening KL, Hartl R, Bardt T, Sarrafzadeh AS, Lanksch WR: Multimodal monitoring in patients with head injury: evaluation of the effects of treatment on cerebral oxygenation. J Trauma 1997;42:S32-37.
436. Righetti E, Celani MG, Cantisani TA, Sterzi R, Boysen G, Ricci S: Glycerol for acute stroke: a Cochrane systematic review. J Neurol 2002;249:445-451.
437. Berezcki D, Liu M, do Prado GF, Fekete I: Mannitol for acute stroke. Cochrane Database Syst Rev 2001;1:CD001153.
438. Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S: Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure after stroke. Stroke 2002;33:136-140.
439. •• Qizilbash N, Lewington SL, Lopez-Arrieta JM: Corticosteroids for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2002;2:CD000064.
440. Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W: Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. Stroke 1998;29:2461-2466.
441. Steiner T, Ringleb P, Hacke W: Treatment options for large hemispheric stroke. Neurology 2001;57(5 Suppl 2):S61-68.
442. Els T, Oehm E, Voigt S, Klisch J, Hetzel A, Kassubek J: Safety and therapeutical benefit of hemicraniectomy combined with mild hypothermia in comparison with hemicraniectomy alone in patients with malignant ischemic stroke. Cerebrovasc Dis 2006;21:79-85.
443. ••• Vahedi K, Hofmeijer J, Jüttler E, Vicaut E, George B, Algra A, Amelink GJ, Schmiedeck P, Schwab S, Rothwell PM, Boussier MG, van der Worp HB, Hacke W: Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. Lancet Neurol 2007;6:215-222.

444. Juttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, Witte S, Jenetzky E, Hacke W: Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke* 2007;38:2518-2525.
445. Gupta R, Connolly ES, Mayer S, Elkind MS: Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review. *Stroke* 2004;35:539-543.
446. Weimar C, Roth MP, Zillesen G, Glahn J, Wimmer ML, Busse O, Haberl RL, Diener HC: Complications following acute ischemic stroke. *Eur Neurol* 2002;48:133-140.
447. Horner J, Massey EW, Riski JE, Lathrop DL, Chase KN: Aspiration following stroke: clinical correlates and outcome. *Neurology* 1988;38:1359-1362.
448. Prass K, Meisel C, Höflich C, Braun J, Halle E, Wolf T, Ruscher K, Victorov IV, Priller J, Dirnagl U, Volk HD, Meisel A: Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J Exp Med* 2003;198:725-736.
449. Chamorro A, Amaro S, Vargas M, Obach V, Cervera A, Torres F, Planas AM: Interleukin 10, monocytes and increased risk of early infection in ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1279-1281.
450. Chamorro A, Horcajada JP, Obach V, Vargas M, Revilla M, Torres F, Cervera A, Planas AM, Mensa J: The Early Systemic Prophylaxis of Infection After Stroke study: a randomized clinical trial. *Stroke* 2005;36:1495-1500.
451. •• Mazzone C, Chiodo GF, Sandercock P, Miccio M, Salvi R: Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD001922.
452. Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M: Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost* 2005;3:1187-1194.
453. ••• Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, Landgraf H, Koppenhagen K, Harenberg J, Rektor I, Csanyi A, Schneider D, Klingelhofer J, Brom J, Weidinger G: Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the PROTECT Trial. *Stroke* 2006;37:139-144.
454. ••• Sherman DG, Albers GW, Bladin C, Fieschi C, Gabbai AA, Kase CS, O'Riordan W, Pineo GF: The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet* 2007;369:1347-1355.
455. Reddy M, Gill SS, Rochon PA: Preventing pressure ulcers: a systematic review. *JAMA* 2006;296:974-984.
456. Forster A, Young J: Incidence and consequences of falls due to stroke: a systematic inquiry. *BMJ* 1995;311:83-86.
457. Mackintosh SF, Goldie P, Hill K: Falls incidence and factors associated with falling in older, community-dwelling, chronic stroke survivors (> 1 year after stroke) and matched controls. *Aging Clin Exp Res* 2005;17:74-81.
458. Mackintosh SF, Hill KD, Dodd KJ, Goldie PA, Culham EG: Balance score and a history of falls in hospital predict recurrent falls in the 6 months following stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:1583-1589.
459. Lamb SE, Ferrucci L, Volapto S, Fried LP, Guralnik JM: Risk factors for falling in home-dwelling older women with stroke: the Women's Health and Aging Study. *Stroke* 2003;34:494-501.
460. Aizen E, Shugaev I, Lenger R: Risk factors and characteristics of falls during inpatient rehabilitation of elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2007;44:1-12.

461. Teasell R, McRae M, Foley N, Bhardwaj A: The incidence and consequences of falls in stroke patients during inpatient rehabilitation: factors associated with high risk. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:329-333.
462. Vassallo M, Vignaraja R, Sharma JC, Hallam H, Binns K, Briggs R, Ross I, Allen S: The effect of changing practice on fall prevention in a rehabilitative hospital: the Hospital Injury Prevention Study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:335-339.
463. Oliver D, Connelly JB, Victor CR, Shaw FE, Whitehead A, Genc Y, Vanoli A, Martin FC, Gosney MA: Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2007;334:82.
464. Ramnemark A, Nyberg L, Borssen B, Olsson T, Gustafson Y: Fractures after stroke. *Osteoporos Int* 1998;8:92-95.
465. Ramnemark A, Nilsson M, Borssen B, Gustafson Y: Stroke, a major and increasing risk factor for femoral neck fracture. *Stroke* 2000;31:1572-1577.
466. ••• Pang MY, Eng JJ, Dawson AS, Gylfadottir S: The use of aerobic exercise training in improving aerobic capacity in individuals with stroke: a meta-analysis. *Clin Rehabil* 2006;20:97-111.
467. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K: Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:187-192.
468. Sato Y, Asoh T, Kaji M, Oizumi K: Beneficial effect of intermittent cyclical etidronate therapy in hemiplegic patients following an acute stroke. *J Bone Miner Res* 2000;15:2487-2494.
469. Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ: Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD001255.
470. Gerberding JL: Hospital-onset infections: a patient safety issue. *Ann Intern Med* 2002;137:665-670.
471. Jorgensen L, Engstad T, Jacobsen BK: Self-reported urinary incontinence in noninstitutionalized long-term stroke survivors: A population-based study. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:416-420.
472. Thomas LH, Barrett J, Cross S, French B, Leathley M, Sutton C, Watkins C: Prevention and treatment of urinary incontinence after stroke in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004462.
473. Meijer R, Ihnenfeldt DS, de Groot IJ, van Limbeek J, Vermeulen M, de Haan RJ: Prognostic factors for ambulation and activities of daily living in the subacute phase after stroke. A systematic review of the literature. *Clin Rehabil* 2003;17:119-129.
474. Dumoulin C, Korner-Bitensky N, Tannenbaum C: Urinary incontinence after stroke: does rehabilitation make a difference? A systematic review of the effectiveness of behavioral therapy. *Top Stroke Rehabil* 2005;12:66-76.
475. Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R: Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke* 2005;36:2756-2763.
476. Mann G, Hankey GJ, Cameron D: Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke* 1999;30:744-748.
477. Dennis MS, Lewis SC, Warlow C: Routine oral nutritional supplementation for stroke patients in hospital (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:755-763.
478. Axelsson K, Asplund K, Norberg A, Alafuzoff I: Nutritional status in patients with acute stroke. *Acta Med Scand* 1988;224:217-224.

479. Axelsson K, Asplund K, Norberg A, Eriksson S: Eating problems and nutritional status during hospital stay of patients with severe stroke. *J Am Diet Assoc* 1989;89:1092-1096.
480. Finestone HM, Greene-Finestone LS, Wilson ES, Teasell RW: Malnutrition in stroke patients on the rehabilitation service and at follow-up: prevalence and predictors. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:310-316.
481. Finestone HM, Greene-Finestone LS, Wilson ES, Teasell RW: Prolonged length of stay and reduced functional improvement rate in malnourished stroke rehabilitation patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77:340-345.
482. Dávalos A, Ricart W, Gonzalez-Huix F, Soler S, Marrugat J, Molins A, Suner R, Genis D: Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome. *Stroke* 1996;27:1028-1032.
483. Food trial collaboration: Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: observational data from the FOOD trial. *Stroke* 2003;34:1450-1456.
484. •• Dennis MS, Lewis SC, Warlow C: Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:764-772.
485. Norton B, Homer-Ward M, Donnelly MT, Long RG, Holmes GK: A randomised prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding after acute dysphagic stroke. *BMJ* 1996;312:13-16.
486. Hamidon BB, Abdullah SA, Zawawi MF, Sukumar N, Aminuddin A, Raymond AA: A prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding in patients with acute dysphagic stroke. *Med J Malaysia* 2006;61:59-66.
487. Callahan CM, Haag KM, Weinberger M, Tierney WM, Buchanan NN, Stump TE, Nisi R: Outcomes of percutaneous endoscopic gastrostomy among older adults in a community setting. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1048-1054.
488. Rickman J: Percutaneous endoscopic gastrostomy: psychological effects. *Br J Nurs* 1998;7:723-729.
489. WHO: International classification of functioning disability and Health. Geneva World Health Organisation. 2001
490. Langhorne P, Dennis MS. *Stroke units, an evidence based approach*. London: BMJ Publishing group; 1998.
491. Lincoln NB, Husbands S, Trescoli C, Drummond AE, Gladman JR, Berman P: Five year follow up of a randomised controlled trial of a stroke rehabilitation unit. *BMJ* 2000;320:549.
492. Indredavik B, Slordahl SA, Bakke F, Rokseth R, Haheim LL: Stroke unit treatment. Long-term effects. *Stroke* 1997;28:1861-1866.
493. Early Supported Discharge Trialists: Services for reducing duration of hospital care for acute stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD000443.
494. Langhorne P, Taylor G, Murray G, Dennis M, Anderson C, Bautz-Holter E, Dey P, Indredavik B, Mayo N, Power M, Rodgers H, Ronning OM, Rudd A, Suwanwela N, Widen-Holmqvist L, Wolfe C: Early supported discharge services for stroke patients: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2005;365:501-506.
495. Ronning OM, Guldvog B: Outcome of subacute stroke rehabilitation: a randomized controlled trial. *Stroke* 1998;29:779-784.
496. ••• Legg L, Langhorne P: Rehabilitation therapy services for stroke patients living at home: systematic review of randomised trials. *Lancet* 2004;363:352-356.

497. Baron JC, Cohen LG, Cramer SC, Dobkin BH, Johansen-Berg H, Loubinoux I, Marshall RS, Ward NS: Neuroimaging in stroke recovery: a position paper from the First International Workshop on Neuroimaging and Stroke Recovery. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:260-267.
498. Barbay S, Plautz E, Friel KM, Frost F, Stowe A, Dancause N, Wang H, Nudo RJ: Delayed rehabilitative training following a small ischaemic infarct in non-human primate primary cortex. *Soc Neurosci abstr* 2001;27:931-934.
499. Biernaskie J, Chernenko G, Corbett D: Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury. *J Neurosci* 2004;24:1245-1254.
500. Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG, Morelli D, Troisi E, Coiro P, Bragoni M: Early versus delayed inpatient stroke rehabilitation: a matched comparison conducted in Italy. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:695-700.
501. Salter K, Jutai J, Hartley M, Foley N, Bhogal S, Bayona N, Teasell R: Impact of early vs delayed admission to rehabilitation on functional outcomes in persons with stroke. *J Rehabil Med* 2006;38:113-117.
502. Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, Jones L, McAlpine C, Dick F, Taylor GS, Murray G: Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke* 2000;31:1223-1229.
503. Diserens K, Michel P, Bogousslavsky J: Early mobilisation after stroke: Review of the literature. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:183-190.
504. Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, Donnan G: Inactive and alone: physical activity within the first 14 days of acute stroke unit care. *Stroke* 2004;35:1005-1009.
505. ••• Aziz N, Leonardi-Bee J, Walker M, Phillips M, Gladman J, Legg L: Therapy based rehabilitation services for patients living at home more than one year after stroke - A Cochrane review. *Cochrane database of systematic reviews* 2007
506. ••• Kwakkel G, van Peppen R, Wagenaar RC, Wood Dauphinee S, Richards C, Ashburn A, Miller K, Lincoln N, Partridge C, Wellwood I, Langhorne P: Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2529-2539.
507. ••• Langhorne P, Wagenaar R, Partridge C: Physiotherapy after stroke: more is better? *Physiother Res Int* 1996;1:75-88.
508. ••• van der Lee JH, Snels IA, Beckerman H, Lankhorst GJ, Wagenaar RC, Bouter LM: Exercise therapy for arm function in stroke patients: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Rehabil* 2001;15:20-31.
509. Evans A, Perez I, Harraf F, Melbourn A, Steadman J, Donaldson N, Kalra L: Can differences in management processes explain different outcomes between stroke unit and stroke-team care? *Lancet* 2001;358:1586-1592.
510. Kalra L, Dale P, Crome P: Improving stroke rehabilitation. A controlled study. *Stroke* 1993;24:1462-1467.
511. ••• Stroke Unit Trialists' Collaboration: How do stroke units improve patient outcomes? A collaborative systematic review of the randomized trials. *Stroke Unit Trialists Collaboration. Stroke* 1997;28:2139-2144.
512. ••• van Peppen RP, Kwakkel G, Wood-Dauphinee S, Hendriks HJ, Van der Wees PJ, Dekker J: The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: what's the evidence? *Clin Rehabil* 2004;18:833-862.
513. ••• Pollock A, Baer G, Langhorne P, Pomeroy V: Physiotherapy treatment approaches for the recovery of postural control and lower limb function following stroke: a systematic review. *Clin Rehabil* 2007;21:395-410.

514. \*\*\* Pomeroy VM, King LM, Pollock A, Baily-Hallam A, Langhorne P: Electrostimulation for Promoting Recovery of Movement or Functional Ability After Stroke. Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2006;37:2441 - 2442.
515. \*\*\* Moseley AM, Stark A, Cameron ID, Pollock A: Treadmill training and body weight support for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002840.
516. Mehrholz J, Werner C, Kugler J, Pohl M: Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD006185.
517. de Wit DC, Buurke JH, Nijlant JM, Ijzerman MJ, Hermens HJ: The effect of an ankle-foot orthosis on walking ability in chronic stroke patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2004;18:550-557.
518. Gordon NF, Gulanick M, Costa F, Fletcher G, Franklin BA, Roth EJ, Shephard T: Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention; the Council on Cardiovascular Nursing; the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the Stroke Council. *Stroke* 2004;35:1230-1240.
519. Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, Giuliani C, Light KE, Nichols-Larsen D: Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296:2095-2104.
520. \*\*\* Legg LA, Drummond AE, Langhorne P: Occupational therapy for patients with problems in activities of daily living after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003585.
521. \*\*\* Walker MF, Leonardi-Bee J, Bath P, Langhorne P, Dewey M, Corr S, Drummond A, Gilbertson L, Gladman JR, Jongbloed L, Logan P, Parker C: Individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials of community occupational therapy for stroke patients. *Stroke* 2004;35:2226-2232.
522. Sackley C, Wade DT, Mant D, Atkinson JC, Yudkin P, Cardoso K, Levin S, Lee VB, Reel K: Cluster randomized pilot controlled trial of an occupational therapy intervention for residents with stroke in UK care homes. *Stroke* 2006;37:2336-2341.
523. Bath PMW, Bath-Hextall FJ, Smithard DG: Interventions for dysphagia in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007
524. DePippo KL, Holas MA, Reding MJ, Mandel FS, Lesser ML: Dysphagia therapy following stroke: a controlled trial. *Neurology* 1994;44:1655-1660.
525. Engelter ST, Gostynski M, Papa S, Frei M, Born C, Ajdacic-Gross V, Gutzwiller F, Lyrer PA: Epidemiology of aphasia attributable to first ischemic stroke: incidence, severity, fluency, etiology, and thrombolysis. *Stroke* 2006;37:1379-1384.
526. \*\*\* Sellars C, Hughes T, Langhorne P: Speech and language therapy for dysarthria due to non-progressive brain damage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002088.
527. \*\*\* Greener J, Enderby P, Whurr R: Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000425.
528. Robey RR: The efficacy of treatment for aphasic persons: a meta-analysis. *Brain Lang* 1994;47:582-608.
529. Robey RR: A meta-analysis of clinical outcomes in the treatment of aphasia. *J Speech Lang Hear Res* 1998;41:172-187.
530. Pulvermuller F, Neininger B, Elbert T, Mohr B, Rockstroh B, Koebbel P, Taub E: Constraint-induced therapy of chronic aphasia after stroke. *Stroke* 2001;32:1621-1626.

531. Bhogal SK, Teasell R, Speechley M: Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. *Stroke* 2003;34:987-993.
532. \*\*\* Stroke Liaison Workers Collaboration: Meta-analysis of stroke liaison workers for patients and carers: results by intervention characteristic. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:120.
533. O'Mahony PG, Rodgers H, Thomson RG, Dobson R, James OF: Satisfaction with information and advice received by stroke patients. *Clin Rehabil* 1997;11:68-72.
534. \*\*\* Forster A, Young J, Langhorne P: Medical day hospital care for the elderly versus alternative forms of care. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001730.
535. Kalra L, Evans A, Perez I, Melbourn A, Patel A, Knapp M, Donaldson N: Training carers of stroke patients: randomised controlled trial. *BMJ* 2004;328:1099.
536. Johansson BB: Brain plasticity and stroke rehabilitation. The Willis lecture. *Stroke* 2000;31:223-230.
537. Nair RD, Lincoln NB: Cognitive rehabilitation for memory deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD002293.
538. Lincoln NB, Majid MJ, Weyman N: Cognitive rehabilitation for attention deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD002842.
539. Bowen A, Lincoln NB: Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD003586.
540. Cicerone KD, Dahlberg C, Malec JF, Langenbahn DM, Felicetti T, Kneipp S, Ellmo W, Kalmar K, Giacino JT, Harley JP, Laatsch L, Morse PA, Catanese J: Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1681-1692.
541. Marinkovic S, Badlani G: Voiding and sexual dysfunction after cerebrovascular accidents. *J Urol* 2001;165:359-370.
542. Sjogren K, Fugl-Meyer AR: Adjustment to life after stroke with special reference to sexual intercourse and leisure. *J Psychosom Res* 1982;26:409-417.
543. Muller JE: Triggering of cardiac events by sexual activity: findings from a case-crossover analysis. *Am J Cardiol* 2000;86:14F-18F.
544. McLean DE: Medical complications experienced by a cohort of stroke survivors during inpatient, tertiary-level stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:466-469.
545. Paolucci S, Antonucci G, Pratesi L, Trallesi M, Lubich S, Grasso MG: Functional outcome in stroke inpatient rehabilitation: predicting no, low and high response patients. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:228-234.
546. Hackett ML, Anderson CS: Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke* 2005;36:2296-2301.
547. Paolucci S, Gandolfo C, Provinciali L, Torta R, Toso V: The Italian multicenter observational study on post-stroke depression (DESTRO). *J Neurol* 2006;253:556-562.
548. Linden T, Blomstrand C, Skoog I: Depressive disorders after 20 months in elderly stroke patients: a case-control study. *Stroke* 2007;38:1860-1863.
549. Thomas SA, Lincoln NB: Factors relating to depression after stroke. *Br J Clin Psychol* 2006;45:49-61.
550. Kauhanen M, Korpelainen JT, Hiltunen P, Brusin E, Mononen H, Maatta R, Nieminen P, Sotaniemi KA, Myllyla VV: Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. *Stroke* 1999;30:1875-1880.

551. \*\*\* van de Meent H, Geurts AC, Van Limbeek J: Pharmacologic treatment of poststroke depression: a systematic review of the literature. *Top Stroke Rehabil* 2003;10:79-92.
552. \*\*\* Hackett ML, Anderson CS, House AO: Management of depression after stroke: a systematic review of pharmacological therapies. *Stroke* 2005;36:1098-1103.
553. \*\*\* Bhogal SK, Teasell R, Foley N, Speechley M: Heterocyclics and selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment and prevention of poststroke depression. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1051-1057.
554. \*\*\* Anderson CS, Hackett ML, House AO: Interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003689.
555. \*\*\* House AO, Hackett ML, Anderson CS, Horrocks JA: Pharmaceutical interventions for emotionalism after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003690.
556. Lindgren I, Jonsson AC, Norrving B, Lindgren A: Shoulder pain after stroke: a prospective population-based study. *Stroke* 2007;38:343-348.
557. Vuagnat H, Chantraine A: Shoulder pain in hemiplegia revisited: contribution of functional electrical stimulation and other therapies. *J Rehabil Med* 2003;35:49-54.
558. \*\*\* Price CI, Pandyan AD: Electrical stimulation for preventing and treating post-stroke shoulder pain: a systematic Cochrane review. *Clin Rehabil* 2001;15:5-19.
559. Ada L, Foongchomcheay A, Canning C: Supportive devices for preventing and treating subluxation of the shoulder after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003863.
560. \*\*\* Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A: Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001133.
561. \*\*\* Satkunam LE: Rehabilitation medicine: 3. Management of adult spasticity. *CMAJ* 2003;169:1173-1179.
562. Lannin NA, Herbert RD: Is hand splinting effective for adults following stroke? A systematic review and methodologic critique of published research. *Clin Rehabil* 2003;17:807-816.
563. Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kassicieh VD, Marciniak C, Do M, Lee CH, Jenkins S, Turkel C: Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med* 2002;347:395-400.
564. van Kuijk AA, Geurts AC, Bevaart BJ, van Limbeek J: Treatment of upper extremity spasticity in stroke patients by focal neuronal or neuromuscular blockade: a systematic review of the literature. *J Rehabil Med* 2002;34:51-61.
565. Pittock SJ, Moore AP, Hardiman O, Ehler E, Kovac M, Bojakowski J, Al Khawaja I, Brozman M, Kanovsky P, Skorometz A, Slawek J, Reichel G, Stenner A, Timerbaeva S, Stelmasiak Z, Zifko UA, Bhakta B, Coxon E: A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:289-300.
566. Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Johnson A, Brunner RM: Prospective assessment of tizanidine for spasticity due to acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:1155-1163.
567. Shah S, Vanclay F, Cooper B: Efficiency, effectiveness, and duration of stroke rehabilitation. *Stroke* 1990;21:241-246.
568. Wyller TB, Sodrings KM, Sveen U, Ljunggren AE, Bautz-Holter E: Are there gender differences in functional outcome after stroke? *Clin Rehabil* 1997;11:171-179.

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