Intensive Care Med (2019) 45:1177–1189
https://doi.org/10.1007/s00134-019-05705-y

REVIEW

Acute ischaemic stroke: challenges for the intensivist

M. Smith[1,2*], U. Reddy[1], C. Robba[3], D. Sharma[4] and G. Citerio[5,6]

© 2019 Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature

Author details

[1] Neurocritical Care Unit, The National Hospital for Neurology and Neurosurgery, University College London Hospitals, Queen Square, London, UK.

[2] Department of Medical Physics and Biomedical Engineering, University College London, London, UK.

[3] Department of Anaesthesia and Intensive Care, Policlinico San Martino IRCCS for Oncology and Neuroscience, Genoa, Italy.

[4] Division of Neuroanesthesiology and Perioperative Neurosciences, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, University of Washington, Seattle, USA.

[5] School of Medicine and Surgery, University of Milan-Bicocca, Milan, Italy.

[6] Neurointensive Care Unit, San Gerardo Hospital, ASST-Monza, Monza, MB, Italy.

Острый ишемический инсульт: проблемы для реаниматолога

перевод А.А. Науменко, В.С. Гороховского

Абстракт

Цель: предоставить обновленную информацию о быстро развивающихся изменениях в интенсивной терапии больных с ишемическим инсультом.

Методы: описательный обзор был проведен по пяти основным областям лечения острого ишемического инсульта: реперфузионные стратегии, анестезия при эндоваскулярной тромбэктомии, лечение в отделении интенсивной терапии, внутричерепные осложнения, и этические соображения.

Результаты: внедрение эффективных реперфузионных стратегий, включая внутривенный тромболизис и эндоваскулярную тромбэктомию, произвело революцию в лечении острого ишемического инсульта и изменило исходы для пациентов. Экстренные терапевтические усилия были направлены на восстановление кровотока в зоне ишемической пенумбры до развития необратимого повреждения мозговой ткани. Для оптимизации результатов лечения пациентов должны быть предотвращены или скорректированы вторичные повреждения, такие как, гипотензия, гипертермия или гипергликемия, которые могут способствовать увеличению размеров зоны пенумбры. Поэтому, в отделении интенсивной терапии при лечении больных с острым ишемическим инсультом, основное внимание уделяется оптимизации системного физиологического гомеостаза, коррекции внутричерепных осложнений, а также неврологическому и гемодинамическому мониторингу после реперфузионной терапии. Тщательный контроль системного артериального давления имеет решающее значение для улучшения результатов, особенно у пациентов, которым была проведена реперфузионная терапия.

Выводы: несмотря на наличие согласованных рекомендаций для принятия клинических решений после острого ишемического инсульта, существует ограниченное количество высококачественных данных для многих рекомендуемых вмешательств. Тем не менее, оптимальный комплекс терапевтических, эндоваскулярных и хирургических стратегий при своевременном и последовательном применении, может улучшить долгосрочные исходы инсульта.

Ключевые слова: острый ишемический инсульт, декомпрессионная краниоэктомия, эндоваскулярная тромбэктомия, пенумбра, тромболизис, интенсивная терапия, анестезия.

Введение

Несмотря на снижение смертности и инвалидности с учетом годов жизни за последнее десятилетие, острый ишемический инсульт (ОИИ) остается третьей по значимости причиной смерти и основной причиной постоянной нетрудоспособности во всем мире с огромными социально-экономическими последствиями [1].

После ОИИ критическое снижение церебрального кровотока ниже порога ишемии (10–25% от исходного уровня), завершается необратимой гибелью нейронов в ядре поражения [2]. Ткань, окружающая это ядро, часто упоминаемая как ишемическая «пенумбра», функционально повреждена и «подвержена риску» дальнейшей травматизации (рис. 1). Несмотря на то, что кровоток и доставка кислорода в зону пенумбры уменьшается, эта ткань может оставаться жизнеспособной вследствие сохранения коллатерального кровотока [3]. Таким образом, существует возможность терапевтического спасения, если кровоток восстанавливается своевременно и в достаточной степени. В дополнение к снижению кровотока, другие факторы, в том числе эксайтототоксичность, окислительный стресс и медиаторы, программирующие гибель клеток, также определяют вероятность нейронального выживания или смерти в зоне пенумбры [4]. Кроме того, сигналы, которые опосредуют гибель клеток во время острой стадии после инсульта могут способствовать восстановлению во время фазы выздоровления (рис. 1). Улучшенное понимание процесса перехода между травмой и восстановлением может в конечном итоге привести к разработке клинической терапии для восстановления нейронов после ОИИ. Между тем, все терапевтические усилия направлены на восстановление кровотока в зоне пенумбры до того, пока не произошло необратимое повреждение мозговой ткани («время - мозг»). Это может быть достигнуто путем своевременного устранения артериальной окклюзии (реканализация) и своевременного восстановления кровотока (реперфузия) в попытке свести к минимуму необратимое тканевое повреждение и улучшить исходы заболевания.

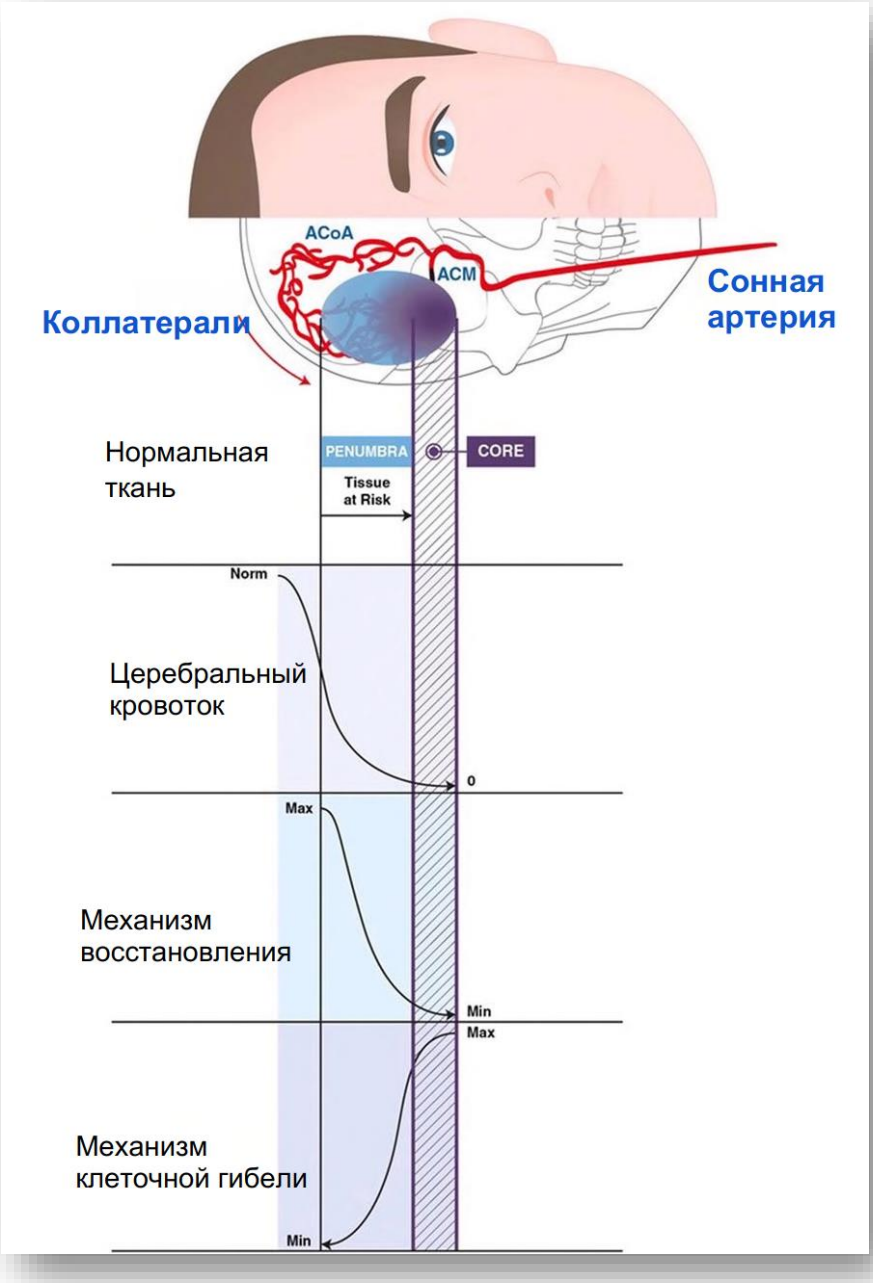

Рисунок 1. Схема, показывающая различный кровоток в ядре инфаркта, в зоне ишемической пенумбры и в нормальном мозге после острого ишемического инсульта, и переход между нейрональным повреждением и механизмами репарации

В то же время, вторичные повреждения, такие как, гипотония, гипертермия или гипергликемия, которые могут увеличивать зону пенумбры, должны быть предотвращены или скорректированы. Эти цели лучше всего достигаются, когда пациенты лечатся в отделении острого инсульта.

Хотя существуют различия в терапевтических моделях, лечение инсульта и его системных осложнений междисциплинарной командой с соответствующими компетенциями и скоординированными реабилитационными мероприятиями, улучшает результаты [5].

Небольшая доля общей когорты ОИИ, около 15–20%, нуждается в лечении и вмешательствах, которые не могут быть предоставлены в отделении острого инсульта, и эти самые тяжелые пациенты требуют поступления в отделение интенсивной терапии [6]. Даже у самых тяжелых пациентов с ОИИ, своевременный и последовательно применяемый комплекс терапевтических, эндоваскулярных и хирургических стратегий, может улучшить отдаленные результаты [7]. Эта статья рассматривает эти стратегии и информирует читателя о быстро развивающихся изменениях в интенсивной терапии пациентов с ОИИ.

Мысли домой

Несмотря на то, что экстренные вмешательства после развития острого ишемического инсульта нацелены на восстановление кровотока в зоне ишемической пенумбры, вторичные системные физиологические повреждения, такие как, гипотония, гипертермия, или гипергликемия, которые могут способствовать расширению зоны пенумбры, должны быть своевременно предотвращены или скорректированы. Интенсивная терапия тяжелого острого ишемического инсульта должна быть сфокусирована на дыхательных путях и вентиляции, гемодинамике и оптимизации волемической нагрузки, коррекции лихорадки и гликемическом контроле, антикоагулянтной, антиагрегантной терапии и тромбопрофилактике, а также на хирургических вмешательствах при злокачественном инфаркте в бассейне средней мозговой артерии и мозжечке. Все эти модальности при своевременном и последовательном применении могут улучшить долгосрочные результаты.

Реперфузионные стратегии

Внедрение эффективных реперфузионных стратегий революционизировало лечение ОИИ за последние 2 десятилетия и трансформировало исходы пациентов в лучшую сторону.

Внутривенный тромболизис

Внутривенное введение тканевого активатора плазминогена (tPA) альтеплазы (0,9 мг/кг) в интервале до 4,5 часов после начала ОИИ увеличивает шансы на хороший функциональный результат [модифицированная шкала Рэнкина (mRS) 0–1] через 3–6 месяцев примерно на треть без увеличения смертности, несмотря на более высокую частоту развития симптоматического внутримозгового кровоизлияния [8]. Более раннее лечение (<3 часов) связано с еще большими пропорциональными выгодами. Количество больных, необходимое для лечения и достижения хорошего результата (*number needed to treat [NNT]*) - 10, если в/в тромболизис начинается менее чем через 3 часа после начала инсульта и 19, если тромболитическая терапия проводится в интервале 3 - 4,5 часа. Тенектеплаза, модифицированный активатор плазминогена с более высокой специфичностью к фибрину (что снижает риск системного кровотечения) и более длительным периодом полувыведения по сравнению с tPA, продемонстрировала более высокую частоту реперфузии и улучшенные функциональные результаты (mRS 0–1) по сравнению с альтеплазой [9]. Тем не менее, tPA в настоящее время является единственным лицензированным лекарственным средством для внутривенного тромболизиса при ОИИ.

Согласно действующим рекомендациям [7], tPA используется для лечения ОИИ у пациентов без обширных областей гиподенсивности на КТ при условии, если известное время от начала заболевания не превышает 4,5 часа [7]. МРТ или КТ перфузия были использованы для оценки эффективности и безопасности в/в tPA у пациентов с неопределенным временем от начала инсульта, или для расширения терапевтического окна. Использование tPA, основанное на несоответствии между режимами DWI и FLAIR в регионе ишемии, ассоциировалось со значительно лучшими функциональными результатами через 90 дней по сравнению с плацебо у пациентов с неопределенным временем от начала инсульта, несмотря на более высокую частоту внутричерепных

кровоизлияний в группе tPA (как видно во всех группах по исследованию тромболизиса) [10]. Совсем недавно, многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, включившее пациентов с ОИИ с гипоперфузируемыми, но спасаемыми регионами головного мозга, выявленными при автоматической перфузионной визуализации показало, что использование альтеплазы в интервале 4,5 - 9,0 часов после начала инсульта или когда пациент проснулся с симптомами инсульта, ассоциируется с более высоким процентом пациентов с отсутствием или незначительным неврологическим дефицитом по сравнению с плацебо [11].

Эндоваскулярная тромбэктомия

В большинстве случаев окклюзии крупной артерии (внутренняя сонная артерия или M_1 сегмент среднемозговой артерии [СМА M_1]) не удается достичь реканализации при в/в введении tPA. Дополнение эндоваскулярной тромбэктомии (ЭВТ) к в/в tPA в течение 6 часов от начала инсульта удваивает частоту ангиографической реваскуляризации через 24 часа и функциональной независимости через 90 дней [12, 13]. В частности, ЭВТ ассоциируется с 2,5 кратным увеличением вероятности улучшения по шкале mRS без возрастания частоты симптоматического внутримозгового кровоизлияния или смертности от всех причин. Этот эффект одинаков для всех возрастных групп и у пациентов, которым введение tPA противопоказано. Оптимальный выбор пациента, подтверждение окклюзии крупной артерии с помощью КТ или MR-ангиографии, более короткое время до реваскуляризации, и использование более новых устройств и технологий (например, стент-ретриверов), которые обеспечивают более высокую частоту реперфузии - все это способствовало улучшению результатов при выполнении ЭВТ [14].

Можно ли безопасно проводить в/в тромболизис до ЭВТ - остается предметом обсуждения. Мета-анализ 20 исследований с включением 5279 пациентов показал, что прямая тромбэктомия ассоциируется с подобной безопасностью и эффективностью по сравнению с tPA мостовой терапией (предварительно проведенный в/в тромболизис) [15]. В/в введение tPA сопровождается успешной реперфузией у 1 из 10 пациентов, отвечающих критериям ЭВТ, отрицая необходимость для эндоваскулярного вмешательства у некоторых [16].

Тем не менее, инициация в/в тромболитической терапии может задержать начало механической тромбэктомии и сопровождается риском увеличения размеров тромба. Современные руководства рекомендуют ЭВТ у всех соответствующих пациентов (дополнительный материал 1), и говорят о том, что правомочные пациенты должны получать tPA, даже если рассматривается ЭВТ [7].

Расширение терапевтического окна

Эндоваскулярная тромбэктомия ранее рассматривалась только у пациентов с симптомами инсульта до 6 часов от начала заболевания на основании того, что ишемическая зона, вероятно, к этому времени трансформируется в инфаркт и риск геморрагического преобразования при восстановлении кровотока, вероятно, будет перевешивать любые выгоды от реваскуляризации. При рассмотрении показаний для ЭВТ, время от начала инсульта часто считается тем, когда пациента в последний раз видели нормальным. На практике фактическое время от начала инсульта может быть короче (например, инсульт при пробуждении), что приводит к исключению многих пациентов от ЭВТ, от которого они могли бы получить выгоду.

Два важных исследования продемонстрировали эффективность ЭВТ при окклюзии крупной артерии передней циркуляции до 6 часов от появления симптомов на основании несоответствия между клиническими симптомами и результатами нейровизуализации. Исследование *DAWN (The DWI or CTP **A**ssessment with Clinical Mismatch in the Triage of **W**ake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing **N**eurointervention with Trevo – Диффузионно-взвешенная МРТ или КТ оценка при клиническом несоответствии в дифференцировке инсульта пробуждения и позднего инсульта при нейроинтенвенции с Trevo)* - рандомизированное исследование, включившее 206 пациентов с окклюзией крупной внутримозговой артерии. Несоответствие между небольшим ишемическим ядром, определяемого перфузионной визуализацией и тяжелой клинической симптоматикой (ядерно : клиническое несоответствие), наводящее на мысль о большом объеме пенумбры. Начало заболевания было в пределах 6–24 часов от последнего момента, когда пациента видели нормальным. Рандомизация в две группы: оптимальное медицинское лечение с (n = 107) или без

(n = 99) ЭВТ [17]. Тромбэктомия ассоциировалась с более чем 70% относительным снижением инвалидизации и более высокой вероятностью функциональной независимости (mRS 0–2) по сравнению с группой консервативной терапии (48,6% против 13,1%). NNT=2,8, чтобы достичь функциональной независимости через 90 дней у одного пациента, и NNT=2, чтобы улучшить 90-дневную частоту инвалидизации. Второе исследование *DEFUSE-3 (The Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke - Эндоваскулярная терапия после визуальной оценки ишемического инсульта)* также включало пациентов с окклюзией крупной артерии в бассейне передней циркуляции, отвечающих заданным критериям несоответствия между объемом инфарктного ядра и объемом пенумбры. Начало заболевания было в пределах 6–16 часов от последнего момента, когда пациента видели нормальным. Рандомизация в две группы: оптимальное медицинское лечение с (n = 92) или без (n = 90) ЭВТ [18]. Тромбэктомия также ассоциировалась с очень значительным преимуществом по сравнению с консервативной терапией; произошел сдвиг в распределении баллов mRS в сторону улучшения 90-дневного исхода с большей долей пациентов с оценками по шкале mRS 0–2. Эти исследования предоставляют убедительные доказательства в пользу использования ЭВТ за пределами 6-ти часов от начала инсульта на основе критериев нейровизуализации и позволяют выявить новую когорту пациентов, которые могут извлечь выгоду от этого вмешательства.

Несмотря на возможность расширения терапевтического окна, функциональные результаты значительно улучшаются за счет сокращения времени от начала инсульта до лечения [19]. Следовательно, крайне важно, чтобы ЭВТ проводилось как можно быстрее. В отличие от tPA, эндоваскулярные вмешательства требуют специализированных услуг и недоступны в большинстве стационаров. Остается неопределенность, улучшаться ли результаты, если пациенты будут транспортированы непосредственно в ближайший региональный сосудистый центр (РСЦ), способный выполнять как tPA, так и ЭВТ, или, когда пациентам с ОИИ будет проведен в/венный тромболизис в первичном сосудистом отделении (ПСО) с последующим переводом в РСЦ для выполнения ЭВТ (так называемый подход *‘drip and ship’*). Это особенно важная проблема в районах, расположенных на больших расстояниях от РСЦ. Недавний

систематический обзор и мета-анализ показал, что пациенты с ОИИ, доставленные непосредственно в РСЦ могут иметь лучшие 90-дневные результаты, чем пациенты, которым первоначально проводится в/в тромболизис в ПСО, без различия в частоте успешной реперфузии, симптоматического внутричерепного кровоизлияния, или 90-дневной смертности [20]. Однако авторы отметили основные ограничения текущих доказательств (ретроспективный анализ исследования и выбор предвзятости) и подчеркнули необходимость проведения многоцентрового рандомизированного исследования, чтобы ответить на этот вопрос.

Анестезия при эндоваскулярной тромбэктомии

Выбор общей анестезии (ОА) или сознательная седация (СС)[1] при ЭВТ остается предметом обсуждения, и влияние на результаты неокончательные. Относительные преимущества и недостатки ОА и СС показаны в таблице 1.

Многочисленные ретроспективные исследования показали, что ОА ассоциировалась с худшими неврологическими результатами по сравнению с СС, но эти выводы не были воспроизведены в последующих проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях [21]. Важные исследования, изучающие ОА и СС при проведении ЭВТ обобщены в дополнительном материале 2. Когда ОА интегрируется в рутинный рабочий процесс и систолическое артериальное давление (АД) поддерживается >140 мм рт. ст., пациенты, которым проводится ОА, не имеют менее благоприятные результаты после эндоваскулярного вмешательства по сравнению с пациентами, которым была проведена СС [21]. Учитывая это равновесие и в соответствии с рекомендациями Общества нейробиологии в анестезиологии и интенсивной терапии

---

[1] ***Умеренный Седативный эффект/Аналгезия (“Сознательная Седация”)*** – лекарственно-индуцированная депрессия сознания, во время которой пациенты целенаправленно отвечают на словесные команды, или на легкую тактильную стимуляцию. Нет необходимости восстановления проходимости дыхательных путей, спонтанная вентиляция адекватная. Функция сердечно-сосудистой системы обычно не страдает. (***Прим. переводчика***)

(SNACC) [22], метод анестезии при проведении ЭВТ должен быть индивидуализированным.

Цели анестезии при проведении ЭВТ показаны в дополнительном материале 3. Любая пред-процедурная оценка или вмешательство, включая размещение артериальной линии для мониторинга АД, не должна задерживать начало процедуры учитывая ограниченный по времени, чрезвычайный характер ЭВТ.

Таблица 1. Преимущества и недостатки общей анестезии и сознательной седации при выполнении эндоваскулярной тромбэктомии

Метод анестезии	**Преимущества**	**Недостатки**
Общая анестезия	• Максимальный комфорт для пациента; • Иммобилизация, чтобы минимизировать риск перфорации направляющими катетерами; • Защита дыхательных путей и контролируемая вентиляция? • Более короткое время до реканализации; • Потенциальное снижение радиационного воздействия	• Может задержать начало вмешательства; • Невозможность выполнить неврологическую оценку во время процедуры; • Гемодинамические колебания - потребность в вазопрессорной/инотропной поддержке; • Потенциал для непреднамеренной гипоксии/гипокапнии
Сознательная седация	• Позволяет проводить неврологическое обследование во время/после процедуры; • Предотвращает задержку начала вмешательства; • Минимальное вмешательство в системную физиологию; • Быстрое восстановление и перевод в профильное отделение	• Дискомфорт пациента/отсутствие сотрудничества; • Движение пациента; • Незащищенные дыхательные пути/риск аспирации; • Риск гипоксемии/гиперкарбии

Независимо от метода анестезии, тщательный гемодинамический мониторинг является определяющим при проведении ЭВТ; методические руководства рекомендуют поддерживать систолическое АД от 140 до 180 мм рт. ст., независимо от того, был ли проведен до этого в/в тромболизис [22]. Коллатеральная перфузия поддерживает жизнеспособность пенумбры до реперфузии, и это вероятно, зависит от уровня АД у многих пациентов. Таким образом, коррекция гипотонии путем поддержания АД на указанном уровне до реперфузии, является основной целью анестезиологического обеспечения [23]. Снижение среднего АД более чем на 10% от исходного уровня является сильным предиктором плохого исхода у пациентов, которым ЭВТ проводится под ОА [24]. Результаты одноцентрового исследования показали, что это вмешательство было необходимо для поддержания АД в пределах целевого диапазона почти у 40% пациентов при проведении ОА, утверждая необходимость постоянного присутствия анестезиолога в течение всей процедуры ЭВТ [25]. Подобным образом, даже небольшое снижение среднего АД связано с плохими результатами после ЭВТ под ОА. В одном исследовании снижение среднего значения АД на 10 мм рт. ниже базового уровня ассоциировалось с понижением шансов на хороший результат в 1,67 раза [26]. Ассоциация между минимальным АД до реперфузии и функциональными результатами, как было показано, зависит от первоначальной тяжести инсульта, оцененной по шкале NIHSS; так, пациенты с более тяжелым инсультом, скорее всего, не переносят даже незначительное снижение АД [24]. Было высказано предположение, что при проведении ОА лучший функциональный результат может быть достигнут путем поддержания интрапроцедурного АД более чем на 20% выше от уровня АД перед процедурой [27]. Важно отметить, что целевые значения АД должны быть скорректированы (снижены) после успешной реканализации с целью минимизировать риск гиперперфузии и геморрагической трансформации [22].

Тщательный мониторинг оксигенации и вентиляции также является важным при проведении ЭВТ. FiO_2 должно быть не выше, чем требуется для поддержания нормоксии (SpO2 >92% и PaO2 >60 мм рт. ст.) [22]. Гипервентиляции/гипокапнии следует избегать [28]. Следует поддерживать нормальный уровень гликемии в соответствии к институциональным протоколам (см. ниже). Если стандарты критериев экстубации соблюдены, пациенты должны

быть разбужены и экстубированы в конце процедуры, чтобы провести неврологическую оценку [28].

Анестезиологи должны быть готовы быстро перейти от СС к ОА, если необходимо защитить дыхательные пути, поддерживать параметры оксигенации и вентиляции, или управлять внутричерепным давлением. Кроме того, следует предвидеть и быстро корректировать осложнения, которые могут развиться во время проведения ЭВТ. В случае катетер-индуцированного внутримозгового кровоизлияния, действие гепарина должно быть немедленно ингибировано введением протамина и систолическое АД поддерживаться >140 мм рт. ст., чтобы минимизировать риск дальнейшего ишемического повреждения [22].

Интенсивная терапия

Более интервенционный подход к лечению ОИИ привел к увеличению числа пациентов с инсультом, поступающих в отделение интенсивной терапии [6]. Показания к госпитализации в отделение интенсивной терапии могут варьировать в различных центрах в зависимости от уровня оказываемой помощи, который может быть предоставлен в локальном инсультном блоке. Некоторые общие показания для поступления в отделение интенсивной терапии показаны в таблице 2.

Таблица 2. Общие показания к госпитализации пациентов с острым ишемическим инсультом в отделение интенсивной терапии

Интубация и вентиляция	Снижение уровня сознания (ШКГ <8 баллов), защита дыхательных путей, острая дыхательная недостаточность, признаки дисфункции ствола мозга
Оптимизация системного гомеостаза	Артериальное давление, баланс жидкости, глюкоза, температура, гемоглобин
Системная органная поддержка	Кардиальная дисфункция, ИВЛ/NIV, заместительная почечная терапия
Тяжелый инсульт	NIHSS >17 баллов, большой объем инфаркта в бассейне СМА (>145 см^3)
Терапия интракраниальных осложнений	Судороги и эпилептический статус, геморрагическая трансформация, злокачественный инфаркт в бассейне СМА, состояние после декомпрессивной краниэктомии

Помимо клинического статуса, решение о госпитализации пациентов с инсультом в отделение интенсивной терапии должно основываться на вероятном прогнозе и известных пожеланиях пациента [6]. Хотя нет конкретных доказательств, что госпитализация в отделение интенсивной терапии после выполнения ЭВТ позволяет чаще проводить неврологическую оценку, а также более агрессивно мониторировать АД и проводить более агрессивное лечение [29]. Шкала ком Глазго часто используется для оценки глобального неврологического статуса в отделении интенсивной терапии, однако, шкала оценки тяжести инсульта, такая как NIHSS, количественно определяет связанные с инсультом нарушения более объективно [7]. NIHSS — это 42-балльная шкала, включающая 11 пунктов, каждый из которых оценивает определенную способность между 0 и 4 баллами; используется для оценки тяжести и прогноза инсульта и прогноза [30].

В отделении интенсивной терапии основное внимание у пациентов с ОИИ уделяется оптимизации системного физиологического гомеостаза, лечению внутричерепных осложнений и неврологическому мониторингу после реперфузионной терапии (рис. 2, 3). Координация тактики ведения специализированной нейрореанимационной бригадой ассоциировалась с улучшением результатов после ОИИ [31].

Управление дыхательными путями и дыханием

ОИИ ассоциируется с высокой частотой респираторных осложнений [32], которые могут возникнуть как из-за неврологических, так и не-неврологических причин, включая дисфагию, пневмонию, легочную аспирацию, отек и эмболию, ОРДС и слабость дыхательной мускулатуры [33]. Потребность в респираторной поддержке и защите дыхательных путей ассоциируется с худшими результатами после ОИИ, и многие врачи неохотно начинают эндотрахеальную интубацию и искусственную вентиляцию легких, если вероятность выживания со значимым качеством жизни чрезвычайно низкая [34]. При отсутствии качественных данных, решение об интубации должно быть основано на клинических признаках, таких как, низкий балл по шкале комы Глазго, потеря защитных рефлексов с дыхательных путей, признаки повышенного ВЧД,

размер инфаркта >2/3 территории средней мозговой артерии или дислокационный синдром, гипоксическая или гиперкарбическая дыхательная недостаточность или судороги [35].

Цели ИВЛ неясны, хотя обычно рекомендуется поддержание нормокапнии ($PaCO_2$ 35–45 мм рт. ст.) и SpO_2 >94% [7]. Гипоксемия (SpO_2 <90%) в первые несколько часов после госпитализации ассоциируется с удвоением смертности после ОИИ [36]. Результаты большого рандомизированного контролируемого исследования не продемонстрировали пользу от рутинного дополнительного кислорода [37], и кислород может быть вредным в некоторых ситуациях. Таким образом, кислородную терапию следует избегать у пациентов без гипоксемического ОИИ, и дополнительный кислород должен быть дан только для поддержания SpO_2 >94% [7].

Рисунок 2. .Органо-специфические вмешательства при интенсивной терапии пациентов с острым ишемическим инсультом.

Больные с острым ишемическим инсультом должны быть экстубированы, как только это станет практически возможным и безопасным. Некоторым может

потребоваться трахеостомия, когда требуется длительная вентиляция или защита дыхательных путей, хотя оптимальные сроки трахеостомии остаются неясными. Исследование *SETPOINT2 (The **S**troke-related **E**arly **T**racheostomy vs. **P**rolonged **O**rotracheal **I**ntubation in **N**eurocritical care **T**rial **2** - Ранняя трахеостомия при инсульте, против продленной оротрахеальной интубации в нейрореанимационной помощи*) направлено на выявление оптимального времени трахеостомии у больных с ИВЛ и на выяснение того, могут ли преимущества в функциональном результате быть достигнуты ранней трахеостомией [38]. Деканюляция требует эндоскопического подтверждения адекватной функции глотания, если она отсутствует, следует рассмотреть вопрос о кормлении через чрескожную гастростому. Недавнее рандомизированное контролируемое исследование продемонстрировало, что электростимуляция глотки улучшает функцию глотания после ИИ и увеличивает долю больных, у которых может быть выполнено деканюлирование [39].

Управление артериальным давлением

Почти 80% больных с ОНМК имеют систолическое АД> 140 мм рт.ст. по разным причинам, включая ранее существовавшую гипертонию и / или нейроэндокринные стрессовые реакции, симпатическую гиперактивность или повышенное внутричерепное давление. Тяжелая гипертензия имеет множество побочных эффектов, включая увеличение риска кардиореспираторных осложнений, цитотоксического отека и геморрагической трансформации инфарктной ткани. Однако, как отмечалось ранее, повышенное АД может быть полезным для увеличения кровотока к ишемической полутени после окклюзии сосуда большого калибра. Возврат АД к исходному уровню после восстановления кровотока свидетельствует о том, что повышение АД тесно связано с наличием церебральной ишемии [40]. Гипертония связана с неблагоприятным исходом после ОИИ особенно после эндоваскулярной тромбэктомии (ЭВТ). В ретроспективном исследовании 228 пациентов с передне-мозговым инсультом более высокое максимальное систолическое АД в первые 24 ч после ЭВТ было независимо связано с худшим 90-дневным функциональным исходом и более высокой частотой геморрагических осложнений [41]. Даже незначительное

повышение АД после процедуры, по-видимому, имеет неблагоприятные последствия. В проспективном исследовании 217 пациентов с окклюзией большого сосуда 10-процентное увеличение систолического АД в первые 24 часа после ЭВТ было независимо связано с более высокой вероятностью 3-месячной летальности (ОШ 1,49) и более низкими шансами на 3-месячную функциональную независимость (ОШ 0,70) [42].

Более того, достижение целевого систолического АД <160/90 мм рт.ст. в течение этого периода было независимо связано с более низкими показателями 3-месячной летальности. На исходы инсульта влияет вариабельность артериального давления, а также абсолютное АД. В одноцентровом исследовании большие колебания АД в первые 24 ч после ЭВТ были связаны с худшими исходами у пациентов с неудачной реканализацией при окклюзии большого калибра [43].

В руководствах есть рекомендация что АД должно быть ниже 185/110 мм рт. до введения r-tPa и потом поддерживалось на этом уровне в течение 24 ч [7]. Но нет четких доказательств, по управлению АД после ЭВТ, при этом представляется целесообразным поддерживать систолическое АД <160 мм рт.ст. в раннем послеоперационном периоде при условии, что это целевое давление индивидуализировано на основе степени реваскуляризации, коллатеральном кровообращении, степени инфаркта после ЭВТ; также учитываются использование тромболитиков и сопутствующие заболевания сердца и почек. Преимущества начала антигипертензивного лечения у пациентов, которые не получают тромболизис или не имеют других показаний к острому снижению АД (например, ишемия миокарда или сердечная недостаточность), неизвестны, и руководства рекомендуют толерантное отношение к АД до 220/120 мм рт.ст. у таких пациентов [7]. Однако представляется разумным снизить АД на 15% в первые 24 часа после начала инсульта для АД выше этих значений и начать или возобновить прием гипотензивных препаратов через 24 часа у больных, у которых сохраняется артериальная гипертензия, но при этом они неврологически стабильны [7].

Некоторые обсервационные исследования предположили наличие связи между низким АД и худшими исходами после ишемического инсульта [44].

Тем не менее, недавнее одноцентровое исследование показало, что у 88% пациентов систолическое АД было ниже рекомендованного целевого уровня во время ЭВТ, но ни продолжительность, ни количество эпизодов систолического АД <140 мм рт. ст. не влияли на исходы выделения [28]. Ни одно исследование не рассматривало лечение низкого АД после ОНМК [7]. Несмотря на то, что крайне важно лечить симптоматическую гипотензию, нет данных, подтверждающих использование индуцированной гипертонии или выбор вазопрессора/инотропа [29]. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальных целевых показателей АД, чтобы избежать ненужного введения вазопрессоров, так как кумулятивная доза вазопрессоров была связана с неблагоприятными исходами после ЭВТ [45].

Анкетирование, проводимое StrokeNet в США, показало, что большинство учреждений не имеют стандартизированных протоколов для контроля АД после ЭВТ, хотя во многих случаях управление АД носит индивидуализированный характер на основе реперфузионного статуса [46]. Будущие исследования должны сосредоточиться на понимании влияния вариабельности АД и ауторегуляторного статуса головного мозга на исходы инсульта и на определение того, является ли АД терапевтической мишенью или просто маркером тяжести повреждения/плохого исхода [47].

Лихорадка

Лихорадка часто осложняет ОНМК. Температура> 37,5 ° С была зарегистрирована у одной четверти пациентов в первые 6 часов после начала инсульта и примерно у одной трети к 24 часам. Более высокая температура тела при поступлении и повышение температуры в течение первых 24 ч после начала инсульта связаны с худшими исходами [48].

Хотя лихорадка, связанная с ОНМК, может иметь нейрогенное происхождение, всегда следует искать и лечить инфекционную причину [49]. Независимо от происхождения лихорадка ускоряет ишемический каскад и ухудшает повреждение нейронов. Таким образом, руководства включают сильную рекомендацию для быстрого купирования лихорадки у больных с инсультом [7]. Терапия первой линии проводится с использованием жаропонижающих пре-

паратов, хотя раннее и позднее лечение парацетамолом не было признано полезным [50]. Рекомендуется начать целенаправленное управление температурой, если жаропонижающие агенты не могут контролировать нейрогенную лихорадку > 37,5 ° С в течение 1 часа и поддерживать его до тех пор, пока существует вероятность вторичного повреждения головного мозга [49]. Многие доклинические исследования подтверждают нейропротекторную роль терапевтической гипотермии при ОНМК по ишемическому типу [51], но эффективность ее использования в клинической практике не доказан [7]. Исследование *ReCCLAIM I (The Endovascular **Re**perfusion and **C**ooling in **C**erebra**l** **A**cute **I**sche**m**ia эндоваскулярной реперфузии и охлаждения при острой ишемии головного мозга*) не выявило преимуществ от внутрисосудистой гипотермии после реперфузионной терапии ОНМК по ишемическому типу [52]. Инфекция является значительным осложнением инсульта, и терапевтическая гипотермия увеличивает риск ее развития, особенно пневмонии [53].

Антиагреганты, антикоагулянты и тромбопрофилактика

Назначение аспирина в течение 24-48 ч после начала инсульта является рекомендацией уровня 1, благодаря данным, свидетельствующим о 50% -ном снижении частоты и степени тяжести раннего рецидивирующего инсульта (6-12 недель) [7]. Роль других антиагрегантов или двойной терапии не установлена. Рандомизированное исследование клопидогреля у пациентов высокого риска с острыми цереброваскулярными осложнениями (CHANCE) показало, что кратковременная двойная антитромбоцитарная терапия аспирином и клопидогрелем, которая началась в течение 24 часов и продолжалась в течение 21 дня после начала инсульта имела потенциальный положительный эффект в рамках 90-дневной профилактики вторичного инсульта у населения Китая [54]. В последующем исследовании в международной популяции пациентов с незначительным ишемическим инсультом или с ТИА высокого риска у тех больных, кто получил комбинацию клопидогреля и аспирина, был более низкий риск серьезных ишемических событий в течение 90 дней, но более высокий риск серьезного кровотечения по сравнению с теми больными, которые принимали только аспирин [55]. Исходя из таких данных, представляется вероятным, что двойная антитромбоцитарная терапия станет в будущем может

стать методом выбора. Канадские руководства уже рекомендуют комбинацию клопидогреля и аспирина в течение 21-30 дней у пациентов с незначительным инсультом (NIHSS 0-3) некардиоэмболического происхождения с последующей деэскалацией до антиагрегантной монотерапии [56]. В первые 24 часа после реперфузионной терапии часто избегают проведения антиагрегатной терапии [6], но этот подход требует дальнейшей оценки.

Срочная антикоагулянтная терапия не эффективна для предотвращения неврологического ухудшения или рецидива раннего инсульта, или улучшения результатов после ОНМК по ишемическому типу [57]. Также нет доказательств пользы от антикоагулянтной терапии у больных с тяжелым стенозом внутренней сонной артерии или неокклюзирующим внутрипросветным тромбом экстракраниальных сосудов [7].

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) является потенциально опасным для жизни осложнением, которое, по разным данным, встречается у 10-75% пациентов с ОНМК[58]. Как и в других группах пациентов, профилактике тромбоэмболии способствует ранняя гидратация и мобилизация [6]. Специфическая профилактика ВТЭ должна рассматриваться у всех пациентов, когда потенциальные выгоды перевешивают риски (например, внутричерепное кровоизлияние) [7]. Исследование *CLOTS 3 (The **C**lots in **L**egs **O**r s**T**ockings after **S**troke - Тромбы в ногах или компрессия после инсульта)* показало, что по сравнению с обычным лечением прерывистая пневматическая компрессия была связана со снижением частоты тромбозов глубоких вен (относительное снижение риска 0,65, 95% ДИ 0,51- 0,84; p = 0,001), значительным улучшением выживаемости в течение 6 месяцев (отношение рисков: 0,86; 95% ДИ 0,73-0,99; p = 0,042), но инвалидизация не уменьшалась, а частота поражения кожи была выше (3,1% по сравнению с 1,4%, p = 0,002) [59]. Руководства настоятельно рекомендуют перемежающуюся пневматическую компрессию у иммобилизованных инсультных больных при отсутствии противопоказаний [7]. Любые преимущества профилактических нефракционированных или низкомолекулярных гепаринов не установлены. Хотя фармакологическая профилактика снижает частоту глубоких венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с ОНМК, она не связана со снижением смертности или улучшением

неврологических исходов из-за повышенного риска интра- и экстракраниальных кровотечений [60]. Недавнее рандомизированное исследование, включающее более 2000 пациентов общей реанимации, получающих фармакологическую тромбопрофилактику, показало, что дополнительная перемежающаяся пневматическая компрессия не приводила к достоверно более низкой частоте тромбоза глубоких вен проксимального отдела нижних конечностей по сравнению с одной только фармакологической тромбопрофилактикой [61]. Но применимы ли результаты этого исследования к пациентам с ОНМК, еще предстоит определить.

Гликемический контроль и питание.

Мозг зависит от постоянного и адекватного поступления глюкозы для окислительного метаболизма. Острая гипогликемия может активировать каскад событий, приводящих к функциональной церебральной недостаточности [62], тогда как гипергликемия усиливает внутриклеточный ацидоз, увеличивает отек мозга и размер инфаркта, разрушает гематоэнцефалический барьер и ассоциируется с более высокими показателями инфицирования [63]. Гипергликемия в течение первых 24 ч после начала ОНМК связана с худшими исходами [64]. Она увеличивает риск реперфузионного повреждения и геморрагической трансформации и связана с нарушением реканализации. Важность неконтролируемой гипергликемии после ОНМК отражена в руководствах, которые рекомендуют, чтобы только оценка уровня глюкозы в крови предшествовала началу тромболизиса [7]. Оптимальное лечение, как и уровень глюкозы в крови после ОНМК по-прежнему носят противоречивый характер, особенно у пациентов с тяжелым инсультом. Предварительные данные *исследования SHINE (**S**troke **H**yperglycemia **I**nsulin **N**etwork **E**ffort – Инсулинтотерпия гипергликемии при инсульте*), в котором приняли участие 1151 пациент из 63 отделений интенсивной терапии в США, показывают, что интенсивный контроль глюкозы (80-130 мг / дл – 4,4 – 7,2 ммоль) с помощью инфузии инсулина не улучшает 90-дневный функциональный результат по сравнению со стандартным контролем (<180 мг / дл 10 ммоль/л) с фракционным подкожным введением инсулина [65]. Кроме того, интенсивный контроль уровня глюкозы

увеличивал риск гипогликемии (<40 мг / дл 2,2 ммоль/л) и требовал повышенного контроля со стороны медсестер в этом исследовании.

В современных руководствах рекомендуется проводить тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови после ОНМК по ишемическому типу и лечение гипергликемии для поддержания уровня глюкозы в диапазоне 140-180 мг / дл (7,7-10 ммоль/л), с предотвращением или немедленным лечением гипогликемии (<60 мг / дл – 3,3 ммоль/л) [7]. Представляется целесообразным использовать инсулин внутривенно для контроля уровня глюкозы в крови у пациентов, перенесших инсульт, в отделениях интенсивной терапии, где такая практика является рутинной и риск возникновения гипогликемии, вероятно, ниже, чем в других клинических отделениях, например, таких как инсультное отделение. Повышенные уровни глюкозы более вредны у пациентов с хорошим коллатеральным кровообращением по сравнению с пациентами с плохими коллатералями, что повышает интригующую возможность того, что хорошая коллатеральная циркуляция может указывать на более интенсивный контроль гликемии [66].

Обеспечение адекватной гидратации и питания имеет решающее значение, но часто ограничивается дисфагией, которая встречается у 23-50% пациентов с ОНМК [67]. Дисфагия увеличивает риск легочной аспирации, пневмонии и нарушений питания, отрицательно влияет на качество жизни и повышает заболеваемость и смертность. Все пациенты с ОНМК должны пройти раннюю оценку глотания под руководством медсестры с последующей фиброоптической оценкой у пациентов с риском аспирации [7]. Пациентам следует поддерживать режим «ноль per os», пока не будет подтверждено эффективное глотание. Энтеральное кормление в течение 7 дней после поступления ассоциируется с 5,8% снижением смертности после ОНМК по ишемическому типу. У пациентов с нарушением глотания, энтеральное питание должно первоначально обеспечиваться через назогастральный зонд [68], а чрескожная эндоскопическая гастростомия предназначена для тех, у кого ожидается персистирующая дисфагия [7].

Нет четких данных для определения оптимального объема, продолжительности или способа введения жидкости парентерально у пациентов с низким пероральным потреблением жидкости. Рекомендуется инфузия изотонического

солевого раствора для поддержания эуволемии, избегая гипотонических глюкозосодержащих растворов и альбумина [69].

Острая реабилитация

Ранняя мобилизация уменьшает постинсультные осложнения. Острая реабилитация должна обеспечиваться организованными межпрофессиональными группами по инсульту с интенсивностью, соразмерной с переносимостью и ожидаемой пользой [7]. Высокодозная ранняя мобилизация (придание положение сидя, вертикализация и ходьба), как минимум три сеанса вне постели, начатая в течение 24 часов после начала инсульта, уменьшает шансы благоприятного 3-месячного исхода по сравнению со стандартным уходом [70]. Занятия с логопедом улучшают функциональное общение у пациентов с постинсультной афазией.

Рисунок 3. Преимущества общей анестезии и сознательной седации при эндоваскулярной тромбэктомии.ТКД – транскраниальный доплер

Ведение интракраниальных осложнений

Неврологическое ухудшение может произойти из-за судорог, расширения инфаркта, геморрагической трансформации или нарастания отека мозга.

Геморрагическая трансформация

Геморрагическая трансформация может возникнуть у любого пациента, но чаще встречается у тех, кто получил tPA, ЭВТ или антикоагулянты. Инсульт пробуждения и более высокий уровень глюкозы в сыворотке крови являются независимыми факторами риска развития симптомного внутричерепного кровоизлияния после ЭВТ, тогда как полная реканализация имеет более низкий риск кровотечения по сравнению с частичной реканализацией [71].

Не существует стандартизированного лечения или надежных доказательств для терапии геморрагической трансформации. tPA следует прекратить, если инфузия не была завершена, и фармакологическая профилактика ВТЭ должна быть временно прекращена. Есть рекомендация приостановить прием аспирина на 5-7 дней, хотя риски и преимущества этого подхода неизвестны; решение о прекращении приема аспирина следует рассматривать в индивидуальном порядке [29]. Также целесообразно понижение систолического АД до <160 мм рт. ст. у пациентов с значительной или симптоматической геморрагической трансформацией [72].

В случае прогрессирования симптомного кровоизлияния, особенно после введения tPA, рекомендуются криопреципитат и транексамовая кислота [73], но нет никаких доказательств для их рутинного использования. Также нет точных данных о роли оперативного вмешательства. Решение об эвакуации гематомы определяется размером и местом кровоизлияния, а также общим клиническим состоянием пациента; эвакуация крупных гематом может быть спасением жизни, тогда как более глубокие, более мелкие кровоизлияния лучше лечить консервативно.

Отек мозга

Хотя успешная реперфузия уменьшает объем конечного инфаркта, отек после ЭВТ может привести к неврологическому ухудшению [74]. Клинически значимый отек головного мозга, приводящий к внутричерепной гипертензии, раз-

вивается у небольшой, но достоверно значимой доли пациентов с острым ишемическим инсультом обычно с дистальной окклюзией внутренней сонной артерии или проксимальной окклюзией средней мозговой артерии. Последнее, часто называемое «синдромом злокачественной средней мозговой артерии» из-за жизнеугрожающего характера, приводит к клиническому ухудшению у двух третей пораженных пациентов в течение 48 часов после начала инсульта [75]. Синдром злокачественной средней мозговой артерии при отсутствии лечения дает летальность почти в 80% случаев, и несмотря на максимальное медицинское лечение летальность превышает 50%. Общие медицинские меры по ограничению отека, такие как осмотерапия, часто неэффективны в качестве единственной меры, но могут быть полезны в качестве моста к хирургии [76]. Декомпрессионная гемикраниэктомия значительно снижает смертность и улучшает функциональный результат у пациентов с ишемическим инсультом моложе 60 лет. Предварительно спланированный объединенный анализ 3 исследований, включающих 93 пациента моложе 60 лет, у которых лечение было начато в течение 48 часов после начала инсульта, обнаружил, что гемикраниэктомия была связана с более низкой 12-месячной смертностью по сравнению с консервативным лечением (22% против 71 %, соответственно, $p < 0{,}0001$; снижение абсолютного риска на 50%) и более высокая доля пациентов с благоприятными исходами [77]. NNT (*number needed to treat – число больных, которых необходимо лечить* - эпидемиологический показатель, используемый в оценке эффективности медицинского вмешательства; показывает среднее число пациентов, которых необходимо лечить, чтобы достичь определенного благоприятного исхода или предотвратить один неблагоприятный исход, в сравнении с контрольной группой) для выживания составляло 2 при оценке по модифицированной шкале Rankin (mRS) 4 балла , 4 для выживания при оценке по mRS 3 балла и 2 для выживания независимо от функционального результата. Преимущества хирургического вмешательства были одинаковыми у пациентов старше или моложе 50 лет или при наличии или отсутствии афазии. Кохреновский систематический обзор, включающий три оригинальных исследования, подтвердил эти выводы, но предупредил, что не может быть исключена переоценка эффективности, потому что все испытания были остановлены на ранней стадии [78].

Роль декомпрессивной краниэктомии у пожилых пациентов с инсультом более противоречива. В исследовании *DESTINY II (**De**compressive **S**urgery for the **T**reatment of Malignant **In**farction of the Middle Cerebral Arter**y** II - Декомпрессионная операция для лечения злокачественного инфаркта в бассейне средней мозговой артерии)* гемикраниэктомия в течение 48 часов с момента появления симптомов у пациентов со злокачественным инфарктом полушария в возрасте от 61 до 82 лет привела к снижению смертности (33% против 70%), с более высокой долей выживших с тяжелой инвалидностью (mRS 4–5) по сравнению с медикаментозным лечением [79]. Ни при отсутствии инвалидизации и минимальной инвалидизации (mRS 0–2) в этом исследовании не выжил ни один больной, что подчеркивает серьезный прогноз злокачественного инфаркта в области средней мозговой артерии у пожилых людей. Следовательно, решения о рекомендации декомпрессионной краниэктомии должны приниматься не только в контексте ее клинических показаний, но и после рассмотрения предпочтений отдельного пациента и ожиданий в отношении качества жизни.

Этические соображения

Пациенты, перенесшие инсульт, часто имеют неврологический дефицит, который ограничивает их способность выражать свои пожелания. Решения о проведении инвазивных вмешательств, таких как искусственная вентиляция легких или декомпрессионная краниэктомия, часто должны основываться на оценке клиницистом вероятного прогноза, сбалансированной с интерпретацией желаний или ценностей пациента. В отсутствие четкой директивы толкование желаний пациента членами семьи и клиницистами часто не дает точного понимания того, что отдельный пациент выбрал бы в этом конкретном случае [80].

Отношение людей к уровням инвалидности значительно различается, хотя некоторые, кажется, приспосабливаются к изменяющим жизнь событиям и впоследствии принимают степень инвалидности, которую они ранее считали бы неприемлемой [81]. Отношение клиницистов к инвалидности также различается и может отличаться от их пациентов; это может привести к отказу от лечения, которое пациент мог принять. Важность совместного принятия решений, основанных на вероятных результатах лечения после ОИИ, увеличенном

времени восстановления и потенциальном качестве жизни после процедуры, нельзя переоценить [82].

Заключение

Эффективные реперфузионные стратегии, включая введение tPA и ЭВТ, произвели революцию в управлении ОИИ и теперь могут применяться в течение продолжительного времени у некоторых пациентов на основе критериев нейровизуализации. Вторичные повреждения, такие как гипотензия, гипертермия или гипергликемия, которые могут расширить область ишемической полутени, должны быть предотвращены или исправлены. Поэтому в отделениях интенсивной терапии пациентов с ОИИ основное внимание уделяется оптимизации системного физиологического гомеостаза и лечению внутричерепных осложнений. Тщательное управление артериальным давлением имеет решающее значение для улучшения результатов, особенно у пациентов, которые подверглись реперфузионной терапии.

Таким образом, совокупность медикаментозных, эндоваскулярных и хирургических стратегий, если применять их своевременно и последовательно, может улучшить отдаленные последствия инсульта.

Литература:

1. Gorelick PB (2019) The global burden of stroke: persistent and disabling. Lancet Neurol 18:417–418
2. Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams KR, Latronico N (2006) Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systematic review. Stroke 37:1334–1339
3. Astrup J, Siesjo BK, Symon L (1981) Thresholds in cerebral ischemia—the ischemic penumbra. Stroke 12:723–7254.
4. Lo EH (2008) A new penumbra: transitioning from injury into repair after stroke. Nat Med 14:497–500
5. Stroke Unit Trialists' Collaboration (2013) Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. Cochrane Database Syst Rev 9:CD000197.
6. Kirkman MA, Citerio G, Smith M (2014) The intensive care management of acute ischemic stroke: an overview. Intensive Care Med 40:640–653
7. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA,

Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL (2018) Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 49:e46–e110

8. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von KR, Lansberg M, Lindley RI, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W (2014) Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet 384:1929–1935
9. Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, O'Brien B, Bladin C, McElduff P, Allen C, Bateman G, Donnan G, Davis S, Levi C (2012) A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. N Engl J Med 366:1099–1107
10. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, Cheripelli B, Cho TH, Fazekas F, Fiehler J, Ford I, Galinovic I, Gellissen S, Golsari A, Gregori J, Gunther M, Guibernau J, Hausler KG, Hennerici M, Kemmling A, Marstrand J, Modrau B, Neeb L, Perez DLO, Puig J, Ringleb P, Roy P, Scheel E, Schonewille W, Serena J, Sunaert S, Villringer K, Wouters A, Thijs V, Ebinger M, Endres M, Fiebach JB, Lemmens R, Muir KW, Nighoghossian N, Pedraza S, Gerloff C (2018) MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. N Engl J Med 379:611–622
11. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJ, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Miteff F, Tsai CH, Lee JT, Phan TG, Mahant N, Sun MC, Krause M, Sturm J, Grimley R, Chen CH, Hu CJ, Wong AA, Field D, Sun Y, Barber PA, Sabet A, Jannes J, Jeng JS, Clissold B, Markus R, Lin CH, Lien LM, Bladin CF, Christensen S, Yassi N, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Yan B, Mitchell PJ, Thijs V, Carey L, Meretoja A, Davis SM, Donnan GA (2019) Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. N Engl J Med 380:1795–1803
12. Badhiwala JH, Nassiri F, Alhazzani W, Selim MH, Farrokhyar F, Spears J, Kulkarni AV, Singh S, Alqahtani A, Rochwerg B, Alshahrani M, Murty NK, Alhazzani A, Yarascavitch B, Reddy K, Zaidat OO, Almenawer SA (2015) Endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke: a meta-analysis. JAMA 314:1832–1843
13. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Davalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millan M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Roman LS, Ribo M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG (2016) Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet 387:1723–1731
14. Hankey GJ (2017) Stroke. Lancet 389:641–654
15. Kaesmacher J, Mordasini P, Arnold M, Lopez-Cancio E, Cerda N, Boeckh-Behrens T, Kleine JF, Goyal M, Hill MD, Pereira VM, Saver JL, Gralla J, Fischer U (2019) Direct mechanical thrombectomy in tPA-ineligible and -eligible patients versus the bridging approach: a meta-analysis. J Neurointerv Surg 11:20–

16. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Schellinger PD, Kohrmann M, Varelas P, Magoufis G, Paciaroni M, Caso V, Alexandrov AW, Gurol E, Alexandrov AV (2018) Successful reperfusion with intravenous thrombolysis preceding mechanical thrombectomy in large-vessel occlusions. Stroke 49:232–235
17. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivot JM, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG (2018) Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. N Engl J Med 378:11–21.
18. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart RA, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, Sarraj A, Kasner SE, Ansari SA, Yeatts SD, Hamilton S, Mlynash M, Heit JJ, Zaharchuk G, Kim S, Carrozzella J, Palesch YY, Demchuk AM, Bammer R, Lavori PW, Broderick JP, Lansberg MG (2018) Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. N Engl J Med 378:708–718
19. Mulder MJHL, Jansen IGH, Goldhoorn RB, Venema E, Chalos V, Compagne KCJ, Roozenbeek B, Lingsma HF, Schonewille WJ, van den Wijngaard IR, Boiten J, Albert VJ, Roos YBWE, van Oostenbrugge RJ, van Zwam WH, Majoie CBLM, van der Lugt A, Dippel DWJ (2018) Time to endovascular treatment and outcome in acute ischemic stroke: MR CLEAN registry results. Circulation 138:232–240
20. Ismail M, Armoiry X, Tau N, Zhu F, Sadeh-Gonik U, Piotin M, Blanc R, Mazighi M, Bracard S, Anxionnat R, Schmitt E, Mione G, Humbertjean L, Lacour JC, Richard S, Barbier C, Lapergue B, Gory B (2019) Mothership versus drip and ship for thrombectomy in patients who had an acute stroke: a systematic review and meta-analysis. J Neurointerv Surg 11:14–1921.
21. Hindman BJ, Dexter F (2019) Anesthetic management of emergency endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke, part 2: integrating and applying observational reports and randomized clinical trials. Anesth Analg 128:706–71722.
22. Talke PO, Sharma D, Heyer EJ, Bergese SD, Blackham KA, Stevens RD (2014) Society for neuroscience in anesthesiology and critical care expert consensus statement: anesthetic management of endovascular treatment for acute ischemic stroke*: endorsed by the Society of NeuroInterventional Surgery and the Neurocritical Care Society. J Neurosurg Anesthesiol 26:95–108
23. Hindman BJ (2019) Anesthetic management of emergency endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke, part 1: patient characteristics, determinants of effectiveness, and effect of blood pressure on outcome. Anesth Analg 128:695–705.
24. Whalin MK, Halenda KM, Haussen DC, Rebello LC, Frankel MR, Gershon RY, Nogueira RG (2017) Even small decreases in blood pressure during conscious sedation affect clinical outcome after stroke thrombectomy: an analysis of hemodynamic thresholds. AJNR Am J Neuroradiol 38:294–298
25. Alcaraz G, Chui J, Schaafsma J, Manninen P, Porta-Sanchez A, Pereira VM, Venkatraghavan L (2019) Hemodynamic management of patients during endovascular treatment of acute ischemic stroke under conscious sedation: a retrospective cohort study. J Neurosurg Anesthesiol 31:299–305

26. Treurniet KM, Berkhemer OA, Immink RV, Lingsma HF, Ward-van der Stam VMC, Hollmann MW, Vuyk J, van Zwam WH, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Dippel DWJ, Coutinho JM, Roos YBWE, Marquering HA, Majoie CBLM (2018) A decrease in blood pressure is associated with unfavorable outcome in patients undergoing thrombectomy under general anesthesia. J Neurointerv Surg 10:107–11127.
27. Pikija S, Trkulja V, Ramesmayer C, Mutzenbach JS, Killer-Oberpfalzer M, Hecker C, Bubel N, Fussel MU, Sellner J (2018) Higher blood pressure during endovascular thrombectomy in anterior circulation stroke is associated with better outcomes. J Stroke 20:373–384
28. Athiraman U, Sultan-Qurraie A, Nair B, Tirschwell DL, Ghodke B, Havenon AD, Hallam DK, Kim LJ, Becker KJ, Sharma D (2018) Endovascular treatment of acute ischemic stroke under general anesthesia: predictors of good outcome. J Neurosurg Anesthesiol 30:223–23029.
29. Jadhav AP, Molyneaux BJ, Hill MD, Jovin TG (2018) Care of the post-thrombectomy patient. Stroke 49:2801–280730.
30. Kasner SE (2006) Clinical interpretation and use of stroke scales. Lancet Neurol 5:603–61231.
31. Knopf L, Staff I, Gomes J, McCullough L (2012) Impact of a neurointensivist on outcomes in critically ill stroke patients. Neurocrit Care 16:63–7132.
32. Pelosi P, Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Anzueto A, Putensen C, Raymondos K, Apezteguia C, Desmery P, Hurtado J, Abroug F, Elizalde J, Tomicic V, Cakar N, Gonzalez M, Arabi Y, Moreno R, Esteban A (2011) Management and outcome of mechanically ventilated neurologic patients. Crit Care Med 39:1482–1492
33. Kiphuth IC, Schellinger PD, Kohrmann M, Bardutzky J, Lucking H, Kloska S, Schwab S, Huttner HB (2010) Predictors for good functional outcome after neurocritical care. Crit Care 14:R136
34. Santoli F, De JB, Hayon J, Tran B, Piperaud M, Merrer J, Outin H (2001) Mechanical ventilation in patients with acute ischemic stroke: survival and outcome at one year. Intensive Care Med 27:1141–114635.
35. Berrouschot J, Rossler A, Koster J, Schneider D (2000) Mechanical ventilation in patients with hemispheric ischemic stroke. Crit Care Med 28:2956–2961
36. Rowat AM, Dennis MS, Wardlaw JM (2006) Hypoxaemia in acute stroke is frequent and worsens outcome. Cerebrovasc Dis 21:166–17237.
37. Roffe C, Nevatte T, Sim J, Bishop J, Ives N, Ferdinand P, Gray R (2017) Effect of routine low-dose oxygen supplementation on death and disability in adults with acute stroke: the stroke oxygen study randomized clinical trial. JAMA 318:1125–1135
38. Schonenberger S, Niesen WD, Fuhrer H, Bauza C, Klose C, Kieser M, Suarez JI, Seder DB, Bosel J (2016) Early tracheostomy in ventilated stroke patients: study protocol of the international multicentre randomized trial SETPOINT2 (Stroke-related Early Tracheostomy vs. Prolonged Orotracheal Intubation in Neurocritical care Trial 2). Int J Stroke 11:368–379.
39. Dziewas R, Stellato R, van DTI, Walther E, Werner CJ, Braun T, Citerio G, Jandl M, Friedrichs M, Notzel K, Vosko MR, Mistry S, Hamdy S, McGowan S, Warnecke T, Zwittag P, Bath PM (2018) Pharyngeal electrical stimulation for early decannulation in tracheotomised patients with neurogenic dysphagia after stroke (PHAST-TRAC): a prospective, single-blinded, randomised trial. Lancet Neurol 17:849–859

40. Ko SB, Yoon BW (2017) Blood pressure management for acute ischemic and hemorrhagic stroke: the evidence. Semin Respir Crit Care Med 38:718–725
41. Mistry EA, Mistry AM, Nakawah MO, Khattar NK, Fortuny EM, Cruz AS, Froehler MT, Chitale RV, James RF, Fusco MR, Volpi JJ (2017) Systolic blood pressure within 24 hours after thrombectomy for acute ischemic stroke correlates with outcome. J Am Heart Assoc 6:e006167
42. Goyal N, Tsivgoulis G, Pandhi A, Chang JJ, Dillard K, Ishfaq MF, Nearing K, Choudhri AF, Hoit D, Alexandrov AW, Arthur AS, Elijovich L, Alexandrov AV (2017) Blood pressure levels post mechanical thrombectomy and outcomes in large vessel occlusion strokes. Neurology 89:540–54743.
43. Goyal N, Tsivgoulis G, Pandhi A, Dillard K, Alsbrook D, Chang JJ, Krishnaiah B, Nickele C, Hoit D, Alsherbini K, Alexandrov AV, Arthur AS, Elijovich L (2018) Blood pressure levels post mechanical thrombectomy and outcomes in non-recanalized large vessel occlusion patients. J Neurointerv Surg 10:925–931
44. Manning LS, Mistri AK, Potter J, Rothwell PM, Robinson TG (2015) Short-term blood pressure variability in acute stroke: post hoc analysis of the controlling hypertension and hypotension immediately post stroke and continue or stop post-stroke antihypertensives collaborative study trials. Stroke 46:1518–1524
45. Mundiyanapurath S, Stehr A, Wolf M, Kieser M, Mohlenbruch M, Bendszus M, Hacke W, Bosel J (2016) Pulmonary and circulatory parameter guided anesthesia in patients with ischemic stroke undergoing endovascular recanalization. J Neurointerv Surg 8:335–341
46. Mistry EA, Mayer SA, Khatri P (2018) Blood pressure management after mechanical thrombectomy for acute ischemic atroke: a survey of the StrokeNet Sites. J Stroke Cerebrovasc Dis 27:2474–2478
47. Wartenberg KE, Mayer SA (2017) Determining the optimal target blood pressure after thrombectomy: high or low? Neurology 89:528–529
48. Greer DM, Funk SE, Reaven NL, Ouzounelli M, Uman GC (2008) Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury: a comprehensive meta-analysis. Stroke 39:3029–3035
49. Andrews PJD, Verma V, Healy M, Lavinio A, Curtis C, Reddy U, Andrzejowski J, Foulkes A, Canestrini S (2018) Targeted temperature management in patients with intracerebral haemorrhage, subarachnoid haemorrhage, or acute ischaemic stroke: consensus recommendations. Br J Anaesth 121:768–77550.
50. den Hertog HM, van der Worp HB, van Gemert HM, Algra A, Kappelle LJ, van GJ, Koudstaal PJ, Dippel DW (2009) The paracetamol (acetaminophen) in stroke (PAIS) trial: a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase III trial. Lancet Neurol 8:434–440
51. Dumitrascu OM, Lamb J, Lyden PD (2016) Still cooling after all these years: meta-analysis of preclinical trials of therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke. J Cereb Blood Flow Metab 36:1157–1164
52. Horn CM, Sun CH, Nogueira RG, Patel VN, Krishnan A, Glenn BA, Belagaje SR, Thomas TT, Anderson AM, Frankel MR, Schindler KM, Gupta R (2014) Endovascular reperfusion and cooling in cerebral acute ischemia (ReCCLAIM I). J Neurointerv Surg 6:91–95
53. Basto FM, Lyden P (2018) Hypothermia in acute ischemic stroke therapy. Handb Clin Neurol 157:823–837

54. Wang Y, Pan Y, Zhao X, Li H, Wang D, Johnston SC, Liu L, Meng X, Wang A, Wang C, Wang Y (2015) Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack (CHANCE) trial: one-year outcomes. Circulation 132:40–46
55. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, Kim AS, Lindblad AS, Palesch YY (2018) Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. N Engl J Med 379:215–225
56. Canadian Stroke Best Practices (2018) Recommendations for acute antiplatelet therapy. https://www.strokebestpractices.ca/recommendations/acute-stroke-management/acute-antiplatelet-therapy#pSection-Six-Recommendations-for-Acute-Antiplatelet-Therapy. Accessed 26 June 2019
57. Sandercock PA, Counsell C, Kane EJ (2015) Anticoagulants for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000024.pub4
58. Bembenek J, Karlinski M, Kobayashi A, Czlonkowska A (2011) Early stroke-related deep venous thrombosis: risk factors and influence on outcome. J Thromb Thrombolysis 32:96–10259.
59. Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Forbes J, Murray G (2013) Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 382:516–52460.
60. Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC (2008) Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev
61. Arabi YM, Al-Hameed F, Burns KEA, Mehta S, Alsolamy SJ, Alshahrani MS, Mandourah Y, Almekhlafi GA, Almaani M, Al BA, Finfer S, Arshad Z, Khalid I, Mehta Y, Gaur A, Hawa H, Buscher H, Lababidi H, Al AA, Abdukahil SAI, Jose J, Afesh LY, Al-Dawood A (2019) Adjunctive intermittent pneumatic compression for venous thromboprophylaxis. N Engl J Med 380:1305–1315
62. Cryer PE (2007) Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. J Clin Investig 117:868–870
63. Kagansky N, Levy S, Knobler H (2001) The role of hyperglycemia in acute stroke. Arch Neurol 58:1209–1212
64. Alvarez-Sabin J, Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Huertas R, Ribo M, Codina A, Quintana M (2003) Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator-treated patients. Stroke 34:1235–1241
65. Johnston KC, Bruno A, Barrett K, et al. Stroke hyperglycemia insulin network effort (SHINE) trial primary results. International Stroke Conference 2019. Available at
66. Kim JT, Liebeskind DS, Jahan R, Menon BK, Goyal M, Nogueira RG, Pereira VM, Gralla J, Saver JL (2018) Impact of hyperglycemia according to the collateral status on outcomes in mechanical thrombectomy. Stroke 49:2706–2714
67. Singh S, Hamdy S (2006) Dysphagia in stroke patients. Postgrad Med J 82:383–391
68. Dennis M, Lewis S, Cranswick G, Forbes J (2006) FOOD: a multicentre randomised trial evaluating feeding policies in patients admitted to hospital with a recent stroke. Health Technol Assess 10:1
69. Oddo M, Poole D, Helbok R, Meyfroidt G, Stocchetti N, Bouzat P, Cecconi M, Geeraerts T, Martin-Loeches I, Quintard H, Taccone FS, Geocadin RG, Hemphill C, Ichai C, Menon D, Payen JF,

Perner A, Smith M, Suarez J, Videtta W, Zanier ER, Citerio G (2018) Fluid therapy in neurointensive care patients: ESICM consensus and clinical practice recommendations. Intensive Care Med 44:449–463

70. AVERT Trial Collaboration Group (2015) Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. Lancet 386:46–55
71. Neuberger U, Kickingereder P, Schonenberger S, Schieber S, Ringleb PA, Bendszus M, Pfaff J, Mohlenbruch MA (2019) Risk factors of intracranial hemorrhage after mechanical thrombectomy of anterior circulation ischemic stroke. Neuroradiology 61:461–469
72. McDermott M, Jacobs T, Morgenstern L (2017) Critical care in acute ischemic stroke. Handb Clin Neurol 140:153–176
73. Frontera JA, Lewin JJ III, Rabinstein AA, Aisiku IP, Alexandrov AW, Cook AM, del Zoppo GJ, Kumar MA, Peerschke EI, Stiefel MF, Teitelbaum JS, Wartenberg KE, Zerfoss CL (2016) Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. Neurocrit Care 24:6–46
74. Kimberly WT, Dutra BG, Boers AMM, Alves HCBR, Berkhemer OA, van den Berg L, Sheth KN, Roos YBWE, van der Lugt A, Beenen LFM, Dippel DWJ, van Zwam WH, van Oostenbrugge RJ, Lingsma HF, Marquering H, Majoie CBLM (2018) Association of reperfusion with brain edema in patients with acute ischemic stroke: a secondary analysis of the MR CLEAN Trial. JAMA Neurol 75:453–461
75. Huttner HB, Schwab S (2009) Malignant middle cerebral artery infarction: clinical characteristics, treatment strategies, and future perspectives. Lancet Neurol 8:949–958
76. Smith M (2017) Refractory intracranial hypertension: the role of decompressive craniectomy. Anesth Analg 125:1999–2008
77. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, Amelink GJ, Schmiedeck P, Schwab S, Rothwell PM, Bousser MG, van der Worp HB, Hacke W (2007) Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. Lancet Neurol 6:215–222
78. Cruz-Flores S, Berge E, Whittle IR (2012) Surgical decompression for cerebral oedema in acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev
79. Juttler E, Unterberg A, Woitzik J, Bosel J, Amiri H, Sakowitz OW, Gondan M, Schiller P, Limprecht R, Luntz S, Schneider H, Pinzer T, Hobohm C, Meixensberger J, Hacke W (2014) Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. N Engl J Med 370:1091–1100
80. Fried TR, Zenoni M, Iannone L, O'Leary J, Fenton BT (2017) Engagement in advance care planning and surrogates' knowledge of patients' treatment goals. J Am Geriatr Soc 65:1712–1718
81. Honeybul S, Gillett GR, Ho KM, Janzen C, Kruger K (2016) Is life worth living? Decompressive craniectomy and the disability paradox. J Neurosurg 125:775–778
82. Muehlschlegel S, Shutter L, Col N, Goldberg R (2015) Decision aids and shared decision-making in neurocritical care: an unmet need in our NeuroICUs. Neurocrit Care 23:127–130