

## НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ

В.И. Шмырев<sup>1</sup>, С.М. Крыжановский<sup>1\*</sup>, И.К. Шаронова<sup>2</sup>, И.Е. Каленова<sup>1</sup>, М.А. Самушия<sup>1</sup>, И.К. Иосава<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

<sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

## NEW RECOMMENDATIONS ON THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE AT THE EARLY STAGE

V.I.Shmyrev<sup>1</sup>, S.M.Kryzhanovskiy<sup>1\*</sup>, I.K. Sharonova<sup>2</sup>, I.E.Kalenova<sup>1</sup>, M.A. Samushiya<sup>1</sup>, I.K. Iosava<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

<sup>2</sup>Center of the Cerebrovascular Pathology and Stroke, Moscow, Russia

E-mail: smk@inbox.ru

### Аннотация

Представлен обзор основных изменений (2019) в рекомендациях, изданных Американской кардиологической ассоциацией и Ассоциацией по инсульту, по ведению пациентов с острым ишемическим инсультом в раннем периоде (2013 и 2018 г.). Цель настоящих рекомендаций в том, чтобы представить обновленный набор рекомендаций для врачей-клиницистов, напрямую связанных с ведением взрослых пациентов с острым ишемическим инсультом, а также для специалистов смежных отраслей здравоохранения. Описаны мероприятия по ранней профилактике повторного инсульта. Рекомендации основаны на имеющихся в настоящее время данных с учетом степени доказательности.

**Ключевые слова:** инсульт, острый ишемический инсульт, лечение, вторичная профилактика, руководство.

### Abstract

The authors present an overview of key changes (2019) in the Guidelines issued by American Heart Association and Stroke Association for the early management of patients with acute ischemic stroke in 2013 and 2018. The Guidelines are aimed to provide up-to-date recommendations for physicians as well as for allied health professionals who are directly involved into the management of adult patients with acute ischemic stroke. Measures for early prevention of recurrent attacks of ischemic stroke are described. The recommendations were developed on principles of modern evidence-based medicine.

**Key words:** stroke, acute ischemic stroke, treatment, secondary prevention, Guidelines.

*Ссылка для цитирования: Шмырев В.И., Крыжановский С.М., Шаронова И.К., Каленова И.Е., Самушия М.А., Иосава И.К. Новые рекомендации по лечению больных с ишемическим инсультом в раннем периоде. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 1: 130-135.*

Инсульт продолжает оставаться важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено его высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, значительной утратой трудоспособности и инвалидизации. По экспертным данным ВОЗ, инсульт занимает второе место в мире среди причин смертности. По данным мировой статистики, в 2016 г. в мире проживало 80 млн человек с последствиями инсульта. Большинство из них (более 60 %) - люди моложе 70 лет. Также важно, что основная часть ударной нагрузки (в терминах нетрудоспособности и смертности) прихо-

дится на развивающиеся страны (75 и 81 % соответственно) и различие между развитыми и развивающимися странами растет [1].

В связи с особым вниманием к данной теме появились обновленные рекомендации (октябрь 2019 г.) по ведению и профилактике инсульта, предложенные Американской ассоциацией кардиологов и Ассоциацией по инсульту (American Heart Association (AHA)/American Stroke Association (ASA) [2]. Цель данных рекомендаций - предоставить обновленный полноценный набор рекомендаций в одном документе по ведению острого ишемиче-

ского инсульта. Это руководство заменяет рекомендации 2013 г. и представляет собой обновленные рекомендации 2018 г. Целевой аудиторией являются врачи поликлинического звена, скорой помощи, администраторы больниц. Подробно описывается догоспитальный этап помощи, экстремальная и срочная оценка и лечение с внутривенной и внутриартериальной терапией и внутрибольничным ведением, включая вторичные профилактические меры, которые проводятся в течение первых 2 нед. В обновленной версии содержатся рекомендации, основанные на имеющихся в настоящее время данных, которые помогут врачам в лечении взрослого пациента с острым ишемическим инсультом. По тексту приведен класс рекомендаций (class of recommendation - COR) и уровень (качество) доказательности (level of evidence- LOE) степень, где А- самая высокая степень доказательности и уровень С-ЕО- мнение экспертов.

#### **Новое в организации догоспитальной помощи пациентам с инсультом**

Мероприятия по ведению инсульта должны начинаться на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи. Среди таких мероприятий следует выделить информирование населения и медицинских работников о симптомах инсульта и необходимости немедленного вызова скорой медицинской помощи. Пациент с клинической картиной инсульта должен быть в порядке приоритета доставлен в стационар, подготовленный для приема пациентов с инсультом (COR I, LOE B-NR). При этом, если у пациента имеются признаки тромбоза крупной мозговой артерии, рекомендуется доставить такого больного в сосудистый центр, где возможно проведение тромбэкстракции при ишемическом инсульте (COR IIb, LOE C-ED).

Сосудистые центры должны проходить независимую внешнюю сертификацию и иметь протокол ведения пациента с острым инсультом (COR I, LOE B-NR). Диагностикой и лечением инсульта в сосудистом центре должна заниматься мультидисциплинарная бригада, которая должна включать в себя врачей, медицинских сестер, лаборантов, специалистов по реабилитации, лечебной физкультуре, логопеда, прошедших специальное обучение по особенностям ведения пациентов с инсультом (COR I, LOE B-NR). Разработка и внедрение программ симуляционного обучения мультидисциплинарных инсультных бригад увеличивают безопасность тромболитической терапии. Целью такого обучения является уменьшение времени от «двери до иглы» в случае тромболитической терапии и времени «от двери до пункции» бедренной артерии в случае тромбэкстракции (COR I, LOE A).

Ввиду того что время в реперфузионном лечении инсульта имеет первостепенное значение, в последнее время активно развиваются телемедицинские технологии. У врача появилась возможность связаться с помощью телемедицинских технологий с региональным сосудистым центром и получить консультацию по возможности проведения тромболитизиса на месте (COR IIa, LOE B-R), необходимости дальнейшей транспортировки для проведения тромбэкстракции, а также тактике ведения больного с ишемическим инсультом (COR IIb, LOE B-NR).

#### **Новое в обследовании пациента при поступлении в стационар**

При первичном осмотре обязательной является оценка пациента по шкале National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (COR I, LOE B-NR), модифицированной шкале Рэнкина (modified Rankin Scale – mRS). Такая оценка позволяет объективизировать неврологический статус пациента, помогает в принятии решения относительно реперфузионной тактики, а также динамическом наблюдении за больным с инсультом.

Всем пациентам с острым инсультом должна быть проведена нейровизуализация КТ или МРТ головного мозга (COR I, LOE A). Проведение КТ головного мозга эффективно позволяет исключить внутримозговое кровоизлияние (COR I, LOE A), МРТ головного мозга также исключает внутримозговую гематому (COR I, LOE B-NR). Проведение КТ-ангиографии, КТ-перфузии или МРТ с режимом диффузно-взвешенных изображений (DWI), а также МР-перфузия рекомендуются отобранным пациентам (COR I, LOE A). Кроме того, проведение таких исследований (КТ-, МР-ангиография мозговых артерий, КТ-, МР-перфузия головного мозга) не должно задерживать введение фибринолитика (COR I, LOE B-NR).

#### **Новое в реперфузионных методах лечения**

В 2018 г. были опубликованы результаты исследования, посвященного ишемическому инсульту во сне (Wake up trial), в которое были включены 503 пациента с ишемическим инсультом, случившимся во сне и неизвестным временем начала симптоматики (более 4.5 ч от начала симптоматики). Этим пациентам было проведено МРТ-исследование с режимами МРТ диффузно-взвешенных изображений (DWI) и FLAIR, на основании которого рассчитывался коэффициент несоответствия (mismatch) между наличием измененного сигнала в режиме DWI и нормальным FLAIR [3]. Оценка по шкале NIHSS в среднем 6 баллов, среднее время от момента, когда пациента видели без симпто-

матики, составило 10 ч. Отобраным на основании MPT mismatch больным был проведен тромболизис по стандартному протоколу. Хороший исход по модифицированной шкале Рэнкина (от 0 до 1 балла) был выявлен у 53.3 % пациентов в группе тромболизиса и у 41.8 % в группе плацебо ( $p=0.02$ ). Рекомендуется проведение системного тромболизиса у пациентов, проснувшихся с симптоматикой инсульта, с наличием MPT-несоответствия (mismatch), уровень доказательности (COR II а, LOE B-R).

Тромбэкстракция при ишемическом инсульте с наличием окклюзии крупных мозговых сосудов (large vessel occlusion – LVO) зарекомендовала себя как эффективный метод исследования, что было подтверждено несколькими крупными клиническими исследованиями в рамках 6-часового окна (HERMES, MR CLEAN) и в рамках 12 ч ESCAPE.

В исследовании EXTEND-IA оценивалась эффективность и безопасность проведения тромбэкстракции (в рамках 6-часового окна) после процедуры тромболизиса (до 4.5 ч) у пациентов с ишемическим инсультом [4]. В данном исследовании основной группе был проведен тромболизис с последующей тромбэкстракцией, а контрольной группе пациентов – только тромболизис. У пациентов основной группы (тромболизис+тромбэкстракция) хороший неврологический исход (mRS 0-2 балла) через 3 мес. был у 71% пациентов по сравнению с группой тромболизиса, в которой хороший неврологический исход отмечался у 40% пациентов ( $p=0.01$ ).

Революция в лечении инсульта произошла после публикации результатов DEFUSE III и DOWN trial. Результаты проведенных исследований DOWN trial и DEFUSE III доказали эффективность и безопасность проведения тромбэкстракции при ишемическом инсульте за рамками 6-часового окна и до 24 ч от момента развития первых симптомов инсульта, уровни доказательности для периода 6-16 ч (COR I, LOE A), периода 16-24 ч (COR II а, LOE B-R).

При отборе пациентов для проведения тромбэкстракции за рамками 6 ч следует учитывать критерии включения пациентов в вышеупомянутые исследования.

Пациенты в исследовании DOWN trial соответствовали следующим критериям [5]:

- неврологический дефицит по NIHSS > 10 баллов;
- время от начала симптомов ишемического инсульта от 6 до 24 ч (время от начала первых симптомов инсульта до пункции бедренной артерии);

• включены только те пациенты, у которых не проводился тромболизис;

• отсутствие исходно грубого неврологического дефицита (mRS до развития симптомов инсульта  $\leq 1$  балла);

• размер инфаркта не более 1/3 территории бассейна средней мозговой артерии (СМА);

• наличие интракраниальной окклюзии внутренней сонной артерии или M1-сегмента СМА;

• наличие несовпадения между клиническим дефицитом и зоной ядра (core zone) по данным нейровизуализации.

В зависимости от возраста уровень несоответствия (mismatch) был следующим:

• - 80 лет и старше: NIHSS  $\geq 10$  баллов и размер инфаркта < 21 мл;

• - моложе 80 лет: NIHSS 10-19 баллов и размер инфаркта менее 31 мл;

• -возраст моложе 80 лет: NIHSS  $\geq 20$  баллов и размер инфаркта менее 51 мл.

Пациенты в исследовании DEFFUSE 3 соответствовали следующим критериям [6]:

• неврологический дефицит по NIHSS > 6 баллов;

• время от начала симптомов ишемического инсульта от 6 до 16 ч (время от начала первых симптомов инсульта до пункции бедренной артерии);

• отсутствие исходно грубого неврологического дефицита (mRS до развития симптомов инсульта  $\leq 2$  баллов);

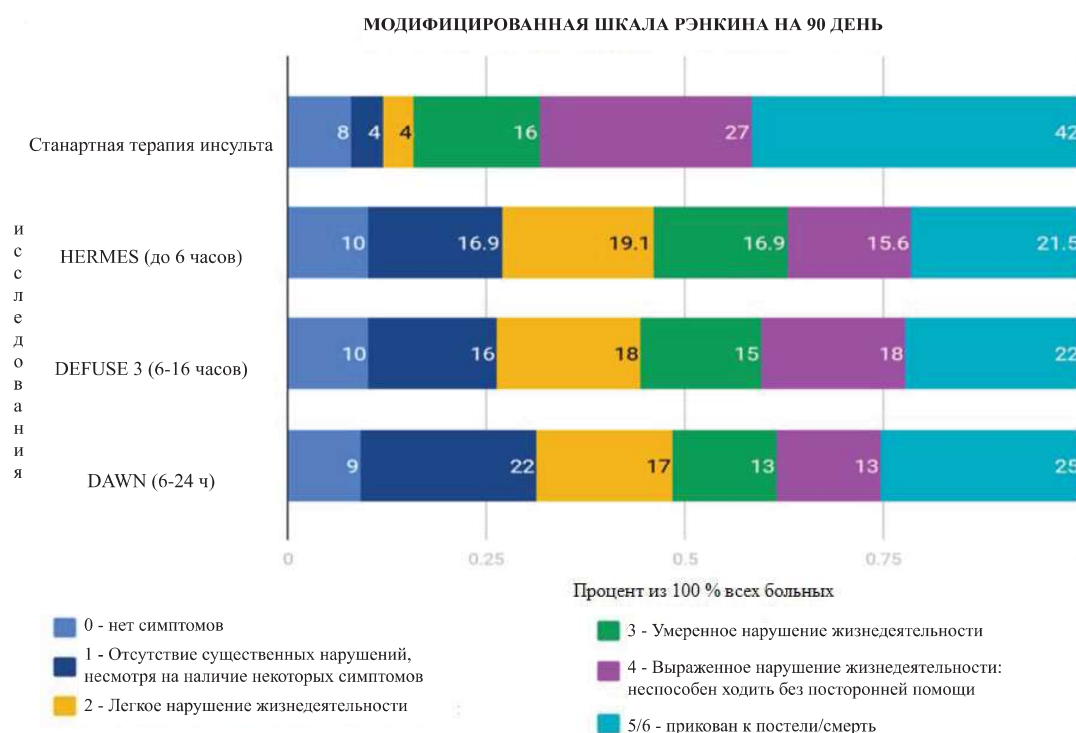
• наличие экстра- либо интракраниальной окклюзии внутренней сонной артерии или M1-сегмента СМА по данным КТ- или МР-ангиографии;

• наличие несоответствия (mismatch) по данным КТ или МРТ-перфузии с зоной ядра менее 70 м, коэффициентом несоответствия (mismatch ratio) > 1.8 (объем зоны пенумбры, разделенный на объем зоны ядра), а также объемом несоответствия (для расчета из объема пенумбры следует вычесть объем ядра) > 15 мл.

С целью облегчения и ускорения расчетов объемов зоны пенумбры и инфаркта и их соотношения существует дополнительное программное обеспечение, позволяющее автоматизировать данный процесс (системы OLEA, RAPID).

Установлено значимое улучшение благоприятного функционального исхода в группе эндоваскулярного лечения по сравнению с контрольной группой. Результаты некоторых исследований представлены на рисунке.

Выбор анестезиологического пособия во время тромбэкстракции будет зависеть от индивидуальных особенностей пациента и опыта конкретной



**Рисунок. Результаты эндоваскулярного лечения в зависимости от срока лечения по сравнению со стандартной терапией.**

клиники (COR II b, LOE B-R). На данный момент методами выбора являются местная анестезия при наличии контакта с пациентом, отсутствии признаков дыхательной недостаточности или тотальная внутривенная анестезия у пациентов с угнетением сознания, наличием нарушений дыхания, психомоторного возбуждения. Во время проведения анестезиологического пособия следует избегать резких скачков артериального давления, недопустимы также снижение сатурации ниже 95%, так как это может отрицательно сказаться на клиническом исходе.

После тромбэкстракции рекомендуется поддержание уровня артериального давления не выше 180/105 мм рт.ст. в течение 24 ч после завершения тромбэкстракции (COR II b, LOE B-NR).

Проведение внутриартериального (селективного) тромболитика на данный момент возможно лишь у тщательно отобранных пациентов с наличием противопоказаний для внутривенного введения фибринолитика (COR II b, LOE C-EO).

Ангиопластика и стентирование или каротидная эндартерэктомия в острейшем периоде инсульта возможны в случае наличия больших размеров пенумбры и малых размеров ядра при наличии критического стеноза или окклюзии сонной артерии (COR II b, LOE B-NR).

Применение стентирования или каротидной эндартерэктомии у пациентов с нестабильным неврологическим статусом (инсульт в ходу) не имеет убедительной доказательной базы (COR II b, LOE B-NR).

### Новое в интенсивной терапии в острейшем периоде

Уровень артериального давления у пациентов после проведенного реперфузионного лечения (тромболитик и/или тромбэкстракция) должен быть не выше 180/105 мм рт.ст. в течение первых 24 ч (COR I, LOE B-R).

У пациентов с АД  $\geq$  220/120 мм рт.ст., не получавших реперфузионного лечения, польза снижения АД в период от начала до 48-72 ч неизвестна. Возможно, целесообразно снижение АД на 15% в первые 24 ч от начала инсульта (COR IIb, LOE C-EO).

У пациентов с АД  $\leq$  220/120 мм рт.ст., не получавших реперфузионного лечения, снижение АД в период первых 48-72 ч не снижает летальность и не улучшает функциональный исход (COR III, LOE A).

При повышении температуры более 38 °C показано ее снижение (COR I, LOE C). У пациентов с острым ишемическим инсультом польза терапевтической гипотермии неизвестна, проводятся клинические исследования (COR IIb, LOE B-R).

В заключение следует отметить, что от правильно принятого решения о тактике реперфузионного лечения и интенсивной терапии в острейшем периоде ишемического инсульта во многом зависит исход заболевания.

Шестой раздел рекомендаций посвящен мерам вторичной профилактики. В руководстве переоценены рекомендации, упомянутые в руководстве

Американской ассоциации от 2014, 2017 и 2018 гг. Авторы отмечают, что руководства по отдельным направлениям постоянно пересматриваются и следует использовать более современные рекомендации. Проанализированы основные методы обследования (нейровизуализация, лабораторные, ультразвуковые методы диагностики), а также терапевтические методы интервенции. Включены новые рекомендации: в течение 24 ч рекомендуется визуализация шейных отделов каротидных артерий сосудов головного мозга у пациентов с острым инсультом (0-2 балла по шкале Рэнкина) для решения вопроса о проведении стентирования или КАЭ (COR I, LOE B-NR). По мнению экспертов, для профилактики повторного инсульта использование МРТ головного мозга и визуализация сосудов головного мозга могут быть обоснованы только у определенной категории пациентов с острым ишемическим инсультом (ОИИ), чтобы получить дополнительную информацию с целью отбора пациентов для выбора соответствующих мер по вторичной профилактике инсульта, в частности об интенсивности антиагрегантной терапии (COR IIa, LOE C-EO). При этом эффективность рутинного проведения МРТ головного мозга для оценки атеросклеротического стеноза крупных интракраниальных артерий с целью выбора антитромботической терапии или интракраниального эндоваскулярного лечения для предотвращения повторного инсульта не определена (COR IIb, LOE B-NR). Методы визуализации головного мозга и артерий имеют значение для оценки рисков и выбора профилактических мер у пациентов с овальным окном (COR IIa, LOE B-R).

Проведение ЭКГ-мониторинга в течение по меньшей мере первых 24 ч с целью выявления артериальной фибрилляции или других потенциально серьезных аритмий рекомендовано с 2015 г., в новых рекомендациях это вновь было подтверждено (COR I, LOE B-NR). Однако эффективность проведения пролонгированного ЭКГ-мониторинга у пациентов после инсульта с целью принятия решения о мерах вторичной профилактики требует дальнейшего изучения (COR IIb, LOE C-LD). По мнению экспертов, проведение ЭхоКГ-исследований у пациентов с целью решения вопроса о вторичной профилактике может быть рекомендовано только у определенных пациентов, чтобы получить дополнительные данные (COR IIa, LOE C-EO), в рамках рутинной практики эффективность не уточнена (COR IIb, LOE B-NR). Исследования показывают, что у пациентов с установленной или недавно обнаруженной фибрилляцией предсердий на рутинной ЭКГ эффективность антикоагулянтов высока в плане профилактики инсульта независимо от ре-

зультатов эхокардиографии. При этом проведение является частью всестороннего обследования пациентов с открытым окном (COR IIa, LOE B-R).

В рамках лабораторного обследования у пациентов с острым инсультом рекомендовано скрининговое обследование на сахарный диабет (исследование глюкозы плазмы натощак, гликированный гемоглобин, тест толерантности к глюкозе), при этом метод и время обследования следует выбирать из клинической тактики ведения. Надо принимать во внимание, что в остром периоде показатели глюкозы плазмы могут быть изменены, в связи с чем измерение уровня гликированного гемоглобина может быть более точным, чем другие скрининговые тесты сразу же после произошедшего события (COR IIa, LOE C-EO).

В новых руководствах были переформулированы некоторые рекомендации, при этом уровень доказательности остался прежним. Не рекомендуется для рутинного скрининга у пациентов с недавним инсультом определение гомоцистеина (COR III: No Benefit, LOE C-EO), равно как и рутинное тестирование на антифосфолипидные антитела пациентов, у которых нет других проявлений антифосфолипидного синдрома и имеется альтернативное объяснение ишемического события, такого как атеросклероз, стеноз сонных артерий или фибрилляция предсердий (COR III: No Benefit, LOE C-LD). Среди новых добавленных рекомендаций оценена необходимость рутинного скрининга на обструктивное апноэ сна (ОАС) с недавним инсультом. Взаимосвязь между ОАС и развитием инсульта была установлена во многих исследованиях. С учетом этого оценивалась эффективность проведения изучения ОАС после инсульта с целью профилактики последнего. Проанализировав, авторы рекомендаций отметили, что рутинный скрининг не рекомендуется после недавно перенесенного инсульта (COR III: No Benefit, LOE B-R).

В отношении пациентов с некардиоэмболическим инсультом рекомендации по приему антитромботической терапии в рамках профилактики повторного инсульта не претерпели изменения, некоторые были переформулированы. По-прежнему применение антиагрегантов предпочтительнее назначений антикоагулянтов (COR I, LOE A). Сделано уточнение: выбор антиагрегантов должен быть индивидуализированным на основании факторов риска, стоимости, переносимости, относительно известной эффективности и других клинических характеристик (COR I, LOE C-EO). Согласно одной из внесенных рекомендаций, не рекомендуется менять терапию на варфарин пациентам у которых инсульт произошёл на приеме антитромбоцитарной терапии (COR III: No Benefit,

LOE B-NR). Также отмечено вредное воздействие тройной антиагрегантной терапии на основании исследования TARDIS для вторичной профилактики инсульта (COR III: No Harm, LOE B-R).

Для пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) были пересмотрены рекомендации 2014 г., обосновано начало приема пероральных антикоагулянтов между 4-м и 14-м днем после появления неврологических симптомов (COR IIa, LOE B-NR). Также уточнены формулировки: для пациентов с ишемическим инсультом в анамнезе, фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца целесообразность добавления антитромбоцитарной терапии к пероральным антикоагулянтам с целью снижения риска ишемических сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий является неопределенной. Нестабильная стенокардия и стентирование коронарных артерий представляют собой особые обстоятельства, при которых лечение может потребовать двойной антиагрегантной/пероральной антикоагуляции (COR IIb, LOE C-LD). Пересмотрены рекомендации 2014 г. на основании нескольких неинтервенционных исследований в отношении антикоагулянтов и антиагрегантов у пациентов с ОИИ и геморрагической трансформацией, терапия может быть продолжена в зависимости от клинической ситуации и показаний (COR IIb, LOE C-LD). Пересмотрены рекомендации в отношении пациентов с острым инсультом и каротидной или вертебральной артериальной диссекцией, представляется обоснованным прием антиагрегантов или антикоагулянтов в течение 3-6 мес. (COR IIa, LOE B-NR), ценность экстракраниального стентирования не установлена у пациентов с повторными ишемическими событиями, несмотря на медикаментозную терапию (COR IIb, LOE C-LD). Для пациентов с инсультом по типу малого, с оценкой по шкале Рэнкина 0-2 балла, которым показана реваскуляризация для профилактики, рекомендовано проводить по возможности процедуру между 48 часами и 7 днями от первого события и не откладывать лечение, если нет противопоказаний к ранней реваскуляризации (COR IIa, LOE B-NR).

В отношении липидснижающей терапии остались прежние рекомендации, опубликованные ассоциацией в 2018 г. Начало или возобновление антигипертензивной терапии во время госпитализации у пациентов с АД > 140/90 мм рт. ст., которые неврологически стабильны, безопасно и целесообразно для улучшения долгосрочного контроля АД, если нет противопоказаний (COR IIa, LOE B-R). Новые рекомендации в отношении курения: рекомендуется отказ от курения путем интенсивного обучения пациента, уже начатого в го-

спитале, чтобы поддерживать отказ от курения и после выписки (COR I, LOE A). Пациентам, которым было проведено обучение в условиях госпиталя, показана никотинзаместительная терапия (COR I, LOE A).

Также остался уровень доказательности обучения пациентов с инсультом. Пациентам необходимо предоставлять информацию, советы и возможность обсуждения влияния заболевания на их жизнь (COR I, LOE C-EO).

### Заключение

За последние десятилетия эпидемиология инсульта драматически изменилась. Со всеми исследованиями и практическими выводами по эпидемиологии, профилактике и реабилитации инсульта ВОЗ ожидает достижения сокращения бремени инсульта в мире. Создание адекватной системы помощи позволит снизить летальность в течение 1-го месяца заболевания на 20% и обеспечить независимость в повседневной жизни через 3 мес. от его начала не менее чем у 70% выживших пациентов [1].

### Литература

1. Feigin V. L. *Anthology of stroke epidemiology in the 20th and 21st centuries: Assessing the past, the present, and envisioning the future*. *Int. J. Stroke*. 2019; 14(3): 223-237. doi: 10.1177/1747493019832996.
2. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K. et al. *Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. *Stroke*. 2019; 49(3): e46-e110. doi: 10.1161/STR.000000000000158.
3. Moradiya Y., Janjua N. *Presentation and outcomes of "wake-up strokes" in a large randomized stroke trial: analysis of data from the International Stroke Trial*. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2013; 22(8): e286-92. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.07.016.
4. Campbell B.C., Mitchell P.J., Kleinig T.J., Dewey H.M., Churilov L., Yassi N. et al. *Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection*. *N Engl J Med*. 2015; 372(11): 1009-18. doi: 10.1056/NEJMoa1414792.
5. Nogueira R. G., Jadhav A.P., Haussen D.C., Bonafe A., Budzik R.F., Bhuva P. et al. *Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct*. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378(1): 11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442.
6. Albers G.W., Lansberg M.G., Kemp S., Tsai J.P., Lavori P., Christensen S. *A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3)*. *Int J Stroke*. 2017; 12(8): 896-905. doi: 10.1177/1747493017701147.