

Теоретические и практические аспекты терапии и профилактики острых нарушений мозгового кровообращения

С.А. ЖИВОЛУПОВ*, И.Н. САМАРЦЕВ, Т.В. БОДРОВА

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Theoretical and practical aspects of treatment and prevention of acute cerebral blood circulation disorders

S.A. ZHIVOLUPOV, I.N. SAMARTSEV, T.V. BODROVA

Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

Инсульт является важной медико-социальной проблемой. Представления об этиологии, патогенетических механизмах и терапевтических подходах к ведению пациентов с инсультом в последние годы претерпели значительные изменения. На основе результатов многоцентровых клинических исследований и опыта ведущих отечественных и зарубежных специалистов изложены теоретические и практические аспекты терапии и профилактики инсульта. Рассматриваются вопросы фармакотерапии, показана важность применения нейропротекторных препаратов, среди которых особое место занимают антигипоксанты с мультимодальным механизмом действия (мексидол).

Ключевые слова: инсульт, терапия, профилактика, нейропротекция, антигипоксанты, мексидол.

Stroke is an important medical and social problem. Views about etiology, pathogenetic mechanisms and therapy of patients with stroke have undergone significant changes. In this work, we elucidate contemporary theoretical and practical aspects of stroke treatment and prevention based on the results of multicenter clinical trials and experience of leading foreign and native specialists. Much attention is devoted to the pharmacotherapy of patients with stroke. It has been shown that neuroprotective drugs, in particular, antihypoxants with pleiotropic action (mexidol), play an important role in treatment of ischemic stroke.

Key words: stroke, therapy, prophylaxis, neuroprotection, antihypoxants, mexidol.

Одна из главных задач современной неврологии — профилактика и лечение острых угрожающих жизни заболеваний, в числе которых лидирующее место занимает инсульт. В России ежегодно регистрируется около 400 000—450 000 инсультов (80—85% ишемических), из которых до 200 000 заканчиваются летальным исходом, а из выживших пациентов около 80% остаются инвалидами [1]. Ишемический инсульт (ИИ) часто развивается на фоне хронической ишемии мозга, однако в последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты ИИ у лиц молодого возраста, в 20—30% случаев этиология ИИ бывает не установлена [1]. Это отрицательно сказывается на разработке стандартов терапии пациентов указанного профиля и требует больших средств для лечения и реабилитации больных. Проблема систематизации исследований по оптимизации терапии ИИ имеет особую актуальность, а унификация лечения таких пациентов должна осуществляться на основе фундаментальных исследований факторов риска и механизмов повреждения мозга.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, установлено свыше 300 факторов риска развития ИИ: а) *основные модифицируемые факторы риска* (высокое артериальное давление — АД, атеросклероз, курение, гиподинамия, ожирение,

нерациональная диета, сахарный диабет); б) *второстепенные модифицируемые факторы риска* (социальный статус, психические расстройства, эмоциональное перенапряжение, злоупотребление алкоголем или наркотиками, прием определенных медикаментов); в) *немодифицируемые факторы риска* (возраст, наследственность, этническая принадлежность, пол); г) *«новые» факторы риска* (гипергомоцистеинемия, васкулиты, коагулопатии) [2, 3].

Наблюдается тенденция к снижению возраста больных с артериальной гипертензией (АГ) и атеросклерозом; их дебют часто встречается в 30—40-летнем возрасте, что значительно влияет на алгоритм постановки диагноза [4]. Не меньшее значение имеет состояние хронического психического (эмоционального) стресса, что в сочетании с нарушением питания и вредными привычками, неблагоприятными экологическими факторами приводит к раннему старению мозга [5]. Одной из причин ИИ может быть употребление наркотических веществ, в частности кокаина, до 75% пациентов, перенесших кокаин-индуцированный инсульт, не имели других факторов сердечно-сосудистого риска [6].

Активно изучается генетическая предрасположенность к ИИ — основной немодифицируемый фактор риска. Проводился анализ [7] генетических

ассоциаций с генами ренин-ангиотензиновой системы, NO-синтазы, генами, кодирующими метаболизм липидов, апоптоз у больных с ИИ. Нередко данные о роли различных аллельных вариантов этих генов в развитии ИИ были противоречивыми, лишь немногие из выявленных ассоциаций были подтверждены в независимых популяциях. Патогенное влияние многих генетических факторов реализуется только при определенных условиях жизнедеятельности (курение, злоупотребление алкоголем и др.). В этой связи действие внешних факторов может быть правильно скорректировано для минимизации риска развития ИИ.

Большое внимание уделяется изучению гендерных различий риска развития ИИ. Так, инсульт является третьей по частоте причиной смертности среди женщин и лишь пятой среди мужчин [8]. Это связано с тем, что женщины отличаются от мужчин по генетическим особенностям систем иммунитета, гемостаза, гормонального статуса, наличию жизненных этапов вынашивания и рождения ребенка. У женщин чаще развивается тромбоз церебральных вен, развитие которого связано с использованием оральных контрацептивов (ОК), беременностью, патологией факторов свертываемости крови (Лейденская мутация, мутация гена протромбина и др.) [9].

В то же самое время, необходимо отметить, что в целом риск развития инсульта у женщин, использующих ОК, достаточно низок (он выше лишь в 1,4—2 раза по сравнению с женщинами, не принимающими ОК). Однако у некоторых категорий женщин (например, в возрасте после 45 лет) этот риск может быть весьма значительным. Риск инсульта при беременности невелик, он в целом достоверно выше, чем среди небеременных женщин того же возраста. И достигает максимального значения в третьем триместре беременности и непосредственно после родов [10].

Многие вышеуказанные факторы активизируют эндотелиальную дисфункцию и влияют на изменение реологических свойств крови, которые лежат в основе тромбообразования. Однако патогенез ИИ индивидуален, особенности его течения определяются компенсаторными возможностями мозгового кровотока, состоянием метаболизма мозга и реактивностью иммунной и эндокринной систем. Сформулирована концепция динамического характера и потенциальной обратимости церебральной ишемии, из которой следует необходимость проведения неотложных мероприятий по восстановлению кровотока и защите мозга от ишемического поражения. Изучены основные закономерности развития острейшего периода ИИ, показано, что ведущими звеньями патологического каскада являются глутаматная эксайтотоксичность, активация интрацеллюлярных ферментов, внутриклеточное накопление кальция, повышение синтеза оксида азота и

развитие оксидантного стресса и локальной воспалительной реакции [11].

В настоящее время общепризнанной классификацией патогенетических подтипов ИИ является классификация TOAST [12].

Выделяют пять патогенетических подтипов ИИ: атеротромбоэмболический, кардиоэмболический, вследствие окклюзии мелкого сосуда (лакунарный), инсульт другой установленной этиологии и инсульт неустановленной этиологии [13]. Дифференциальная диагностика ИИ базируется на установлении причинно-следственной связи между типом нарушения церебрального кровоснабжения и локализацией и объемом поражения головного мозга.

Лечение больного с ИИ должно включать воздействия на основное заболевание, инициировавшее поражение мозговой ткани (атеросклероз, АГ, васкулиты и др.), коррекцию неврологических синдромов, воздействие на церебральную гемодинамику (реперфузия) и метаболизм нервной ткани (нейропротекция). Такой подход состоит из лечебно-профилактических модулей, так как вторичная профилактика ИИ должна проводиться сразу после его развития с учетом гетерогенности заболевания [4, 14].

Ведение пациентов с ИИ включает мониторинг АД, температуры тела, водно-электролитного баланса и гликемии, профилактику осложнений [4, 15, 16]. Для восстановления кровотока в зоне ишемии при ИИ применяется тромболитическая терапия тканевым активатором плазминогена [12]. Разработаны показания для ее применения, в частности время от дебюта ИИ не более 3 ч. Изучалась возможность расширения терапевтического окна тромболитика до 6 ч, однако эффективность метода подтвердить не удалось [17, 18]. Тромболитис наиболее эффективен при атеротромботическом и кардиоэмболическом ИИ [19].

С целью увеличения перфузии головного мозга целесообразно проводить мониторинг уровня АД и объема циркулирующей крови. На основании результатов контролируемых проспективных исследований изучаются показатели АД, требующие назначения антигипертензивных препаратов, существуют различные точки зрения относительно его целевых значений, скорости снижения и препаратов выбора. Для поддержания объема циркулирующей крови под контролем центрального венозного давления внутривенно вводят 0,9% раствор натрия хлорида, не вызывающий изменения рН. Необходимо отметить, что в ишемизированных участках головного мозга нарушена ауторегуляция кровообращения, поэтому снижение системного АД вызывает снижение перфузионного давления, приводя к нарастанию неврологического дефицита. Риск увеличения очага ишемии, связанного с гипоперфузией, выше в подкорковых областях с менее развитой сетью коллатералей.

Вторичная профилактика ИИ направлена на предотвращение повторных инсультов [20]. Основой ее является применение антиагрегантов, антигипертензивных препаратов и статинов [21]. Длительный прием антиагрегантов больными, ранее перенесшими ИИ или транзиторные ишемические атаки (ТИА), снижает риск инфаркта миокарда, инсульта, сосудистой смерти на 25% [9]. Установлена эффективность использования ацетилсалициловой кислоты в остром периоде ИИ [22]. Препарат используется в дозе 75—300 мг в сутки, предпочтительно его применение в утреннее время в связи с особенностями циркадных колебаний активности тромбоцитов.

Использование антикоагулянтов при ИИ ограничено. Даже у пациентов с мерцательной аритмией риск развития повторного ИИ в течение первых 14 дней после перенесенного ИИ составляет лишь 5—8%, а раннее назначение антикоагулянтов не снижает риск его повторного развития [23]. Использование антикоагулянтов, особенно у больных с обширным ИИ, увеличивает риск геморрагической трансформации, в связи с чем назначать их необходимо с большой осторожностью, не раньше 2—14-го дня от дебюта ИИ и после выполнения нейровизуализации для исключения геморрагической трансформации или отека головного мозга. Убедительных доказательств эффективности применения гепарина в остром периоде ИИ нет. Его назначение оправданно при кардиоэмболическом ИИ с высоким риском рецидива (верифицированные тромбы на клапанах сердца или пристеночные тромбы), при наличии атеросклеротической бляшки, закрывающей просвет крупной артерии с высоким риском дистальной эмболии, расслоения артерии, при венозном тромбозе [24].

Таким больным в остром периоде возможно назначение гепарина с последующим переводом на варфарин. На долю атеротромботических инсультов приходится 30—50% от общего числа ИИ [25]. В основе острой ишемии при подобном варианте инсульта лежат тромботические осложнения атеросклероза, развивающиеся в области относительно молодых атеросклеротических бляшек, наиболее подверженных повреждениям и разрывам. Эффективность антитромботической терапии при данной патологии была доказана многочисленными исследованиями, обобщенными в систематизированном обзоре [10]. Было также установлено [8], что разные антиагрегантные препараты (ацетилсалициловая кислота, дипиридамол, клопидогрел, варфарин) обладают в большинстве случаев примерно одинаковым профилактическим действием. Поэтому за исключением отдельных случаев, где показана целесообразность применения варфарина (с классом доказательности I), в основе выбора препарата должны лежать его безопасность, а также особенности обмена у конкретного пациента.

При мультиинфарктном состоянии на фоне АГ в основе вторичной профилактики лежит нормализация АД с коррекцией его нарушенного циркадного ритма. Антигипертензивная терапия приводит к существенному уменьшению риска ИИ, пропорциональному уменьшению риска ИИ, пропорциональному уменьшению риска ИИ, пропорциональному уменьшению риска ИИ. После ИИ или ТИА рекомендовано назначение диуретиков (индапамид) и/или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл) с учетом индивидуальной переносимости такой терапии. Большинство клинических исследований не подтвердило преимуществ того или иного выбора лечения, за исключением полученных данных о преимуществе лозартана над ателололом и хлорталидона над амлодипином.

Несмотря на сведения о значимой связи гипергомоцистеинемии и риска развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений, в том числе ИИ, показано, что назначение фолиевой кислоты, пиридоксина и цианкобаламина, снижающих уровень гомоцистеина в плазме крови, неэффективно в качестве средств профилактики ИИ, в связи с чем скрининг на гипергомоцистеинемия и ее коррекция считается экономически не оправданным [26].

Важным направлением вторичной профилактики ИИ является использование статинов, снижающее риск повторного ИИ в среднем на 24% [27]. Предполагается роль плейотропных эффектов статинов, в частности противовоспалительное действие, реализующееся в области атеросклеротических бляшек, приводящие к стабилизации последних. В этот период применение статинов является адекватным даже без контроля уровня холестерина. Назначение аторвастатина, симвастатина или розувастатина обеспечивает профилактическое действие в отношении повторного ИИ.

Роль гиперхолестеринемии в развитии ИИ долгое время являлась предметом научной дискуссии. С одной стороны, было показано отсутствие статистически значимой причинно-следственной связи между уровнем холестерина и риском развития геморрагического инсульта и ИИ [28]. В исследовании MRFIT с участием более 350 000 мужчин среднего возраста продемонстрировано, что риск смерти вследствие геморрагического инсульта является высоким у лиц с АГ и низким уровнем общего холестерина [29]. С другой стороны, в ряде крупных исследований была показана положительная прямая связь между уровнем холестерина, особенно в липопротеинах низкой плотности и риском развития ИИ [2, 3]. У лиц с атеросклерозом сонных артерий гиперхолестеринемия выступает в качестве одного из важных предикторов развития ИИ [21]. Подчеркивается роль снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности с изменением образа жизни и назначением медикаментозной терапии [30].

При атеротромботическом ИИ наряду с назначением антиагрегантов при наличии стеноза более 70% просвета сосуда показано оперативное лечение. Первая операция при стенозе сонной артерии была выполнена М. De Bakey в 1953 г., на протяжении 40 лет была доказана ее безопасность и эффективность. Результаты рандомизированного клинического исследования показали, что после оперативного устранения симптомного стеноза сонной артерии, превышающего 70%, ИИ возникал только у 7% пациентов, тогда как на фоне лекарственной терапии — у 24% больных [31]. В настоящее время каротидная эндартерэктомия рассматривается в качестве одного из наиболее эффективных методов предупреждения атеротромботического ИИ.

Важным направлением терапии в остром периоде ИИ является устранение гипергликемии, так как повышение уровня глюкозы в плазме крови является прогностическим маркером неблагоприятного исхода инсульта. Даже умеренная гипергликемия способствует увеличению зоны обратной ишемии и ее трансформации в инфаркт мозга, повышает риск развития кровотечений из-за внутриклеточного накопления лактата и глутамата, приводящих к ацидозу и повреждению клеточных мембран нейронов и глии. Повышение содержания глюкозы в плазме крови способствует нарушению гематоэнцефалического барьера, формированию отека мозга и геморрагической трансформации ИИ после тромболиза. Гипергликемия неблагоприятно влияет на исход ИИ за счет повышения концентрации медиаторов воспаления, усиления перекисного окисления липидов, увеличения эндотелиальной дисфункции и тромбообразования, подавления образования оксида азота [13, 32]. Однако стойкая гипогликемия коррелирует с повышением летальности [33]. Эффективным способом контроля гликемии является непрерывная внутривенная инфузия инсулина, позволяющая достичь целевого уровня глюкозы в плазме крови в пределах 7,8—10,2 ммоль/л. Аналогичная зависимость существует между гипертермией и неблагоприятным исходом ИИ: повышение температуры тела увеличивает метаболические потребности мозга, расширяет зону инфаркта [34]. В связи с этим целесообразно снижать температуру тела с применением лекарственных препаратов и физического воздействия.

Универсальный компонент комбинированного лечения больного с ИИ — нейропротективная терапия. Нейропротекторы лишены большинства ограничений, связанных с временным фактором, сопутствующей патологией, тяжестью состояния пациентов, свойственных для тромболиза, и могут быть использованы на всех этапах заболевания. Нейропротекцию условно разделяют на первичную, направленную на прерывание глутамат-кальциевого каскада, и вторичную, обеспечивающую прерыва-

ние отсроченных механизмов клеточной гибели: гиперпродукция оксида азота, оксидантный стресс, активация микроглии и связанные с ней иммунные сдвиги, локальные воспалительные процессы, нарушения микроциркуляции и целостности гематоэнцефалического барьера. Нейропротекция включает применение антиоксидантов и препаратов, блокирующих локальную воспалительную реакцию, улучшающих трофическое обеспечение и предотвращающих апоптоз. Одновременно проводится репаративная терапия, направленная на повышение пластичности здоровой ткани, окружающей зону инфаркта, активацию образования полисинаптических связей, увеличение плотности рецепторов. Нейропротективная терапия ведет к достижению двух целей: увеличение периода терапевтического окна для проведения реперфузии и блокада каскада патологических процессов, инициирующих отсроченную гибель нервных клеток. Необходимо четко выделять препараты с доказанным положительным эффектом и те, у которых этот эффект не доказан.

В течение длительного времени используется препарат пирацетам — первый представитель группы ноотропов. Считалось, что в связи с антигипоксическим действием он может применяться в комплексном лечении больных с ИИ, однако рандомизированное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование PASS показало отсутствие эффективности пирацетама при остром ИИ [35]. В то же время использование средств, влияющих на метаболизм ацетилхолина в головном мозге, патогенетически оправдано и доказано в ряде крупных клинических исследований. Так, в исследовании СОЛНЦЕ [36] было продемонстрировано, что на фоне терапии холином альфосцератом восстановление функций у пациентов с ИИ происходит в более ранние сроки главным образом за счет регресса двигательных нарушений.

Эффективная нейропротективная терапия должна быть направлена на гомеостатический контроль компонентов ишемического каскада при ИИ посредством применения препаратов разнонаправленного действия. К их числу относятся антигипоксиканты и антиоксиданты, оказывающие эффективное воздействие на церебральную гемодинамику и метаболизм. Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) обладает как антигипоксикантными, так и антиоксидантными свойствами. Мексидол ингибирует свободнорадикальные процессы, перекисное окисление липидов, стабилизирует биомембраны, активирует энергосинтезирующие функции митохондрий, модулирует рецепторные комплексы, улучшает синаптическую передачу. Накоплен уникальный опыт применения мексидола в медицинской практике, в частности у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга.

В экспериментальном исследовании А.А. Шулькина [37] показано, что мексидол дозозависимо подавляет глутаматиндуцированную эксайтотоксичность, процессы перекисного окисления липидов, а в высоких концентрациях обладает способностью связывать супероксидный анион-радикал, значительно повышая активность Se-зависимой глутатионпероксидазы и снижая активность индуцибельной iNOS. Мексидол подавляет агрегацию тромбоцитов, уменьшает концентрацию в крови общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, нормализует реологические свойства крови. Антигипоксический эффект мексидола связан с повышением устойчивости мозга к ишемии, поэтому он оказывает положительное действие на течение острых и хронических нарушений мозгового кровообращения.

В исследовании М.М. Одинака и соавт. [38] установлено, что применение мексидола в остром периоде ИИ значительно уменьшает содержание лактата и инозитола в клетках по сравнению с группой контроля, что способствует восстановлению баланса между аэробным и анаэробным механизмами окисления и благоприятно сказывается на реабилитационных возможностях пациентов. В этом же исследовании выявлены положительная корреляция между содержанием лактата в зоне ишемической полутени и значениями по шкале NIHSS и отрицательная корреляция между содержанием лактата в зоне ишемической полутени и степенью функционального восстановления, оцениваемой по индексу Бартел, что подтверждает связь между нарушением метаболизма глюкозы в условиях гипоксии и степенью повреждения нервной ткани.

Применение антигипоксантов и антиоксидантов должно начинаться в пределах терапевтического окна, так как в этот промежуток уменьшается вероятность развития тяжелых ИИ, увеличивается безопасный период для проведения тромболитической терапии и имеется возможность оказать защитное действие при синдроме избыточной реперфузии. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании В.И.Скворцовой и соавт. [39] мексидол применяли в комплексной терапии ИИ в остром периоде. Была установлена его эффективность при атеротромботическом и кардиоэмболическом вариантах, особенно при раннем (до 6 ч) его назначении в дозе от 300 мг в сутки в течение 14 дней. Аналогичные результаты были получены С.А. Румянцевой и соавт. [40] при наблюдении за 200 больными с острым ИИ. Авторами была выявлена эффективность мексидола по сравнению с базисной терапией, которая проявлялась в более быстром регрессе очаговой неврологической симптоматики. Максимальный эффект наблюдался при раннем (в первые 2–6 ч от начала заболевания) его введении.

В другом исследовании в комплексном лечении пациентов с ИИ применялся мексидол в виде внутривенных капельных введений: в 1–5-е сутки — 600 мг, 6–8-е сутки — 200 мг, 9–10-е сутки — 100 мг внутримышечно. Среди больных, получавших мексидол, оказалось значительно больше пациентов с полным восстановлением нарушенных функций.

В исследовании Г.И. Ижбульдиной [41] нейропротективная терапия (мексидол по 500 мг в сутки 10 дней внутривенно и церебролизат по 1,0 мл внутримышечно) привела к повышению выживаемости больных. У них наблюдалось более быстрое восстановление сознания и возникла возможность ранней активизации. При тяжелом ИИ отмечалось более быстрое уменьшение неврологического дефицита, в частности улучшение речи. У больных, в комплексную терапию которых был включен мексидол, не было повторных ИИ в первые 30 дней, тогда как среди 60 пациентов, получавших стандартную базисную терапию плюс церебролизат, отмечался рецидив инсульта на 3-й нед у 1 больного с тяжелым ИИ, а среди 44 пациентов, получавших только базисную терапию, также у 1 пациента с тяжелым инсультом на 3-й нед развился повторный ИИ.

Ж.Ю. Чефранова и соавт. [42] изучали эффективность применения мексидола (500 мг в сутки внутривенно капельно в течение 21 дня) в сочетании с тромболитической терапией обеспечило достоверно более быстрый регресс неврологического дефицита. Авторы предполагают, что комбинированная терапия создает условия не только для восстановления неврологических функций, но и предотвращения вторичного повреждения головного мозга. Раннее применение мексидола может способствовать предупреждению развития инфаркта и увеличивать число положительных исходов.

Таким образом, многообразие этиологических факторов, вызывающих развитие ИИ, делает очень сложной задачу диагностики. Формирование модулей комплексной терапии больных с ИИ связано с современными представлениями о механизмах повреждающего действия острой ишемии, а иерархия задач медикаментозной терапии определяется типом и тяжестью инсульта, а также стадией заболевания. В острейшем периоде тяжелого ИИ ключевыми задачами терапии являются коррекция жизненно важных функций, реперфузия, нейропротекция и вторичная профилактика ИИ. Восстановление церебральной гемодинамики ограничивается 3–6 ч, тогда как нейропротекция не имеет жесткого временного ограничения, хотя принцип максимально раннего использования нейропротекторов отчетливо проявляется при данной патологии, так как основной мишенью терапевтического воздействия является область «ишемической полутени». Соответственно, терапия больных с инсультом является трудоемкой проблемой, требующей мультидисци-

плинарного подхода. Современное понимание патогенеза ИИ диктует необходимость обязательного назначения таким пациентам антигипоксантов и антиоксидантов (мексидол) для увеличения устой-

чивости жизненно важных органов (миокард, головной мозг) к гипоксии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А. Первичная профилактика инсульта. М: Медицина 2006; 12—16.
2. Schnohr P., Lange P., Scharling H., Jensen J.S. Long-term physical activity in leisure time and mortality from coronary heart disease, stroke, respiratory diseases, and cancer. The Copenhagen City Heart Study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2006; 13: 2: 173—179.
3. Yano K., Reed D.M., Kagan A. Coronary heart disease, hypertension and stroke among Japanese-American men in Hawaii: the Honolulu Heart Program. Hawaii Med J 1985; 297: 300—312.
4. Messegue E., Lavallee P., Mazighi M., Labreuche J., Cabrejo L., Olivot J., Abboud H., Slaoui T., Lapergue B., Guidoux C., Klein I., Touboul P., Amarenco P. Yield of systematic transcranial Doppler in patients with transient ischemic attack. Ann Neurol 2010; 68: 17—21.
5. Derdeyn C. Mechanisms of ischemic stroke secondary to large artery atherosclerotic disease. Neuroimaging Clin N Am 2007; 17: 303—312.
6. Bhattacharya P., Taraman S., Shankar L., Chaturvedi S., Madhavan R. Clinical profiles, complications, and disability in cocaine-related ischemic stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis 2011; 20: 5: 443—449.
7. Скворцова В.И., Лимборская С.А., Слюминский П.А., Скворцова В.И., Кольцова Е.А., Кондратьева Е.А. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента у больных с ишемической болезнью мозга. Журн неврол и психиат 2001; 3: 21—27.
8. European Stroke Council, European Neurological Society and European Federation of Neurological Societies. European Stroke Initiative recommendations for stroke management. Cerebrovasc Dis 2000; 10: 335—351.
9. Larry B. Novel platelet antiaggregants and the changing landscape of stroke prevention. The Lancet Neurology 2011; 10: 8: 678—680.
10. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Brit Med J 2002; 324: 71—69.
11. Бойко А.Н., Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Батышева Т.Т., Гусев Е.И. Коррекция реологических свойств крови — патогенетический подход к лечению больных с вертебрально-базиллярной недостаточностью. Врач 2005; 6: 45—49.
12. Adams H.P. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993; 24: 1: 35—41.
13. Суслина З.А., Танашия М.М. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М 2005; 4—6.
14. Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н., Голохвастов С.Ю. Острый церебральный тромбоз — реканализация за пределами окна тромболитической терапии. Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции. Под ред. Н.Н. Петрищева. СПб: ВМедА 2007; 121—139.
15. Diring M., Skolnick B., Mayer S., Steiner T., Davis S., Brun N., Broderick J. Thromboembolic events with recombinant activated factor VII in spontaneous intracerebral hemorrhage: results from the Factor Seven for Acute Hemorrhagic Stroke (FAST) trial. Stroke 2010; 41: 1: 48—53.
16. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995; 333: 1581—1587.
17. Werner H. Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Hemispheric Stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). JAMA 1995; 274: 13: 1017—1025.
18. Werner H. European and Australian Cooperative Stroke Study II «ECASS-II». Lancet 1998; 17: 352: 1245—1251.
19. Qureshi A., Chaudhry S., Hassan A., Zacharatos H., Rodriguez G., Suri M., Lakshminarayan K., Ezzeddine M. Thrombolytic treatment of patients with acute ischemic stroke related to underlying arterial dissection in the United States. Arch Neurol 2011; 68: 1536—1542.
20. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Оксидантный стресс и основные направления нейропротекции при нарушениях мозгового кровообращения. Неврол журн 2007; 4: 1—5.
21. Amarenco P., Lavallye P.C., Touboul P.J. Stroke prevention, blood cholesterol, and statins. Lancet Neurol 2004; 3: 271—278.
22. Wolff T., Miller T., Ko S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2009; 150: 405—410.
23. Penado S. Atrial fibrillation as a risk factor for stroke recurrence. Am J Med 2003; 114: 206—210.
24. Caplan L.R. Resolved: Heparin may be useful in selected patients with brain ischemia. Stroke 2003; 34: 230—231.
25. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Кураמיшина Д.Б. Молекулярно-биологические основы нейропротекторных эффектов магния. Журн неврол и психиат 2011; 12: 2: 90—100.
26. Toole J. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) trial. JAMA 2004; 291: 565—575.
27. Ford E., Li C., Pearson W., Zhao G., Mokdad A. Trends in hypercholesterolemia, treatment and control among United States adults. Int J Cardiol 2010; 140: 226—235.
28. Prospective studies collaboration, cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Lancet 1995; 346: 1647—1653.
29. Iso H., Jacobs D. Jr., Wentworth D., Neaton J., Cohen J. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. N Engl J Med 1989; 320: 904—910.
30. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults. JAMA 2001; 285: 2486—2497.
31. Arenillas J.F. Intracranial atherosclerosis: current concepts. Stroke 2011; 42: 20—23.
32. Gentile N., Seftchick M., Huynh T., Kruus L., Gaughan J. Decreased mortality by normalizing blood glucose after acute ischemic stroke. Acad Emerg Med 2006; 13: 174—180.
33. Griesdale P. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR data. CMAJ 2009; 180: 8: 821—827.
34. Baker C. Hypothermic protection following middle cerebral artery occlusion in the rat. Surg. Neurol 1991; 36: 175—180.
35. De Deyn P., Reuck J., Deberdt W., Vlietinck R., Orgogozo J. Treatment of Acute Ischemic Stroke With Piracetam. Original Contributions. Stroke 1997; 28: (12): 2347—2352.
36. Камчатнов П.Р., Бойко А.Н., Евзельман М.А., Умарова Х.Я., Есин Р.Г. Эффективность церетона при остром ишемическом инсульте (результаты исследования СОЛНЦЕ). Журн неврол и психиат 2012; 3: 10—14.
37. Шулькин А.В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов in vitro. Журн неврол и психиат 2012; 2: 112: 35—39.
38. Одинак М.М., Янишевский С.Н., Цыган Н.В., Голохвастов С.Ю., Вознюк И.А., Труфанов А.Г. Применение сукцинатов для коррекции метаболических нарушений в зоне ишемической полутени у пациентов с инсультом Журн неврол и психиат 2013; 113; 12 (2): 55—60
39. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Шамалов Н.А. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. Инсульт 2006; 18: 47—54.
40. Румянцев С.А., Евсеев В.Н., Елисеев Е.В. Антиоксидантная терапия при остром ишемическом инсульте. Актуальные вопросы неврологии 2009; 3: 8—12.
41. Ижбулдина Г.И. Изменения системы гемостаза и свободнорадикального окисления липидов в остром периоде ишемического инсульта на фоне нейропротективной терапии. Журн неврол и психиат 2012; 3: 2: 31—37.
42. Чегранова Ж.Ю., Макотрова Т.А., Удачин В.А., Колединцева Е.В. Оценка эффективности применения мексидола в сочетании с тромболитической терапией у больных с ишемическим инсультом. Журн неврол и психиат 2012; 112; 4: 49—52.