

Инсульт с точки зрения доказательной медицины

И.Д. Стулин¹, Р.С. Мусин¹, Ю.Б. Белоусов²

¹ – кафедра неврологии МГМСУ, г. Москва

² – кафедра клинической фармакологии РГМУ, г. Москва

Инсульт - это серьезный источник финансовой нагрузки на органы здравоохранения во всем мире. Программы профилактики играют ключевую роль в снижении заболеваемости и предотвращении роста заболеваемости, связанной со старением населения. Большое значение имеет эффективная, действенная и быстрая диагностика инсульта и преходящего нарушения мозгового кровообращения. Установление конкретного типа и причины инсульта требуют применения методов визуализации и традиционных клинических обследований, так как это влияет на выбор лечения. В настоящее время наблюдается быстрый прогресс в лечении острого инсульта, профилактике и лечении его многочисленных осложнений, а также профилактике рецидивов и других тяжелых острых нарушений кровообращения. Однако лечение инсульта наиболее эффективно только в том случае, когда оно осуществляется специализированными службами помощи больным инсультом, имеющими соответствующую структуру и персонал с необходимым образованием, опытом, энтузиазмом и способностями быстро реагировать на изменение потребностей больного на всех этапах развития инсульта и восстановления после него.

Заболеваемость инсультом составляет 2,5 - 3 случая на 1000 населения в год, смертность - 1 случай на 1000 населения в год. Летальность в остром периоде инсульта в России достигает 35%, увеличиваясь на 12-15% к концу первого года после перенесенного инсульта. Постинсультная инвалидизация занимает первое место среди всех причин инвалидизации и составляет 3,2 на 10 000 населения. К труду возвращается 20% лиц, перенесших инсульт, при том что одна треть заболевающих инсультом - люди трудоспособного возраста. Таким образом, в России инсульт ежегодно развивается у 400 - 450 тыс. человек, примерно 200 тыс. из них погибают. В стране проживает более 1 млн. человек, перенесших инсульт, причем 80% из них являются инвалидами.

Несмотря на то, что решающее значение в снижении смертности и инвалидизации вследствие инсульта принадлежит первичной профилактике, существенный эффект в этом отношении дает оптимизация системы помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), введение лечебных и диагностических стандартов для этих больных, включая реабилитационные мероприятия и профилактику повторных инсультов.

Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) считает, что создание современной системы помощи больным с инсультом позволит снизить летальность в течение первого месяца заболевания до уровня 20% и обеспечить независимость в повседневной жизни через 3 мес. после начала заболевания не менее 70% выживших пациентов.

Разработка и внедрение единых принципов ведения больных с ОНМК должны помочь оптимизировать диагностический подход и выбор лечебных мероприятий для обеспечения наилучшего исхода заболевания.

ВОЗ определяет **инсульт** как *быстро развивающийся клинический синдром очагового (или генерализованного - при субарахноидальном кровотечении) нарушения функций мозга, длящийся более 24 ч или приводящий к смерти при отсутствии иных явных причин этого синдрома, кроме нарушения кровоснабжения.*

Существуют три основных типа инсульта: ишемический (примерно 80%), первичное внутримозговое кровоизлияние (примерно 15%) и субарахноидальное кровоизлияние (примерно 5%) (рис. 1) [83]. В данной статье описываются первые два типа инсульта.

Преходящее нарушение мозгового кровообращения (ПНМК) отличается от ишемического инсульта длительностью менее 24 ч – этот срок установлен произвольно), дифференциальной диагностикой (например, фокальные судороги чаще напоминают ПНМК, чем инсульт) и сложностью диагностики (диагностика ПНМК сложнее и почти целиком зависит от надежно-

го сбора анамнеза, а не от клинических признаков и результатов визуализации). Пороговый срок 24 ч полезен для целей эпидемиологических исследований, так как его можно легко использовать в разных местах и в разное время. Однако при повторном наблюдении больного через 24 часа после появления симптомов, оптимальная клиническая практика заключается в рассмотрении «мозгового приступа» (по аналогии с «сердечным приступом»), который требует экстренных медицинских мероприятий и может разрешиться (через часы, дни, недели) или не разрешиться. Предложенное недавно разделение ПНМК и инсульта на основании результатов визуализации мозга не всегда эффективно для повседневной клинической практики (или для эпидемиологических исследований), поскольку этот подход требует наличия сходных технологий и оборудования во всем мире [1]. Если эти технологии будут отличаться или изменяться со временем,

то ПНМК или инсульт в одной клинике могут отличаться от того, что считается ПНМК или инсультом в другой клинике или в другое время.

Примерно 50% ишемических инсультов и ПНМК вызываются, вероятно, атеросклеротическим тромбозом внечерепных и, реже, крупных внутричерепных артерий. Примерно 20% случаев вызываются закупоркой сосудов эмболами, имеющими внутрисердечное происхождение, а 25% являются так называемыми лакунарными инфарктами, вызванными, вероятно, закупоркой одной из мелких, глубоко расположенных прободных артерий мозга. Остальные случаи могут быть вызваны различными, значительно более редкими причинами (например, васкулитом) (рис. 1) [83]. Эти пропорции являются приблизительными, так как у одного больного (особенно у пожилых) может быть несколько причин инсульта (например, фибрилляция предсердий и стеноз сонной артерии), а в некоторых случаях причина может быть не найдена, даже после тщательного обследования. Атерому сосудов, питающих мозг (например, дуги аорты или базилярной артерии), не всегда легко визуализировать, по крайней мере, в повседневной клинической практике. Это тем более относится к популяционным эпидемиологическим исследованиям, в которых участвуют негоспитализированные больные.

Проблема инсульта в глобальном масштабе. В мировом масштабе инсульт занимает третье место среди причин смертности после ишемической болезни сердца и всех онкологических заболеваний. Две трети случаев смерти от инсульта происходят в развивающихся странах [49]. В 1990 г. инсульт также являлся причиной 3% всех случаев развития инвалидности в мире. К 2020 г. смертность от инсульта почти удвоится в основном в результате увеличения доли пожилых людей и будущих эффектов, связанных с существующей тенденцией распространения курения. Однако в ис-

следования инсульта вкладывается значительно меньше средств, чем в исследования болезней сердца или онкологических заболеваний [60].

Методология. Был произведен расширенный поиск публикаций по инульту в различных биомедицинских базах данных [2, 72, 89, 90, 91, 92].

Заболеваемость. Лишь в небольшом количестве популяционных исследований заболеваемости инсультом использовались достаточно надежные методы, позволяющие сопоставлять их результаты [11, 23, 45, 47, 68, 70, 74, 75]. Они свидетельствуют о минимальном различии этих регионов по заболеваемости инсультом, скорректированной с учетом возраста и пола [24, 70]. Хотя инсульт иногда бывает у детей и подростков, обычно он является болезнью пожилых людей. С возрастом заболеваемость постепенно увеличивается, и $\frac{3}{4}$ всех случаев первого инсульта происходят после 65-летнего возраста [24, 70].

Для надежного сравнения характера распределения типов инсульта в разных популяциях достаточно большой доле больных, участвующих в исследованиях, должна проводиться визуализация очагов поражения, причем это обследование должно проводиться достаточно рано после появления симптомов, чтобы не пропустить случаи внутричерепного кровоизлияния. В исследованиях, проведенных до настоящего времени, частота и сроки проведения визуализации были далеки от оптимальных [43]. В любом случае в тех исследованиях, где доля больных, подвергавшихся визуализации мозга, была наибольшей, распределение разных типов инсульта было сходным [23, 24, 70].

Надежные, с методологической точки зрения, исследования, в которых бы изучались тенденции изменения заболеваемости инсультом со временем, еще более немногочисленны [6, 9, 24, 25, 39, 41]. Их результаты различаются, но в целом они свидетельствуют о минимальном изменении стандартизованных показате-

Рис. 1

Примерная частота трех основных типов инсульта и основных причин ишемического инсульта, по данным популяционных исследований [83]

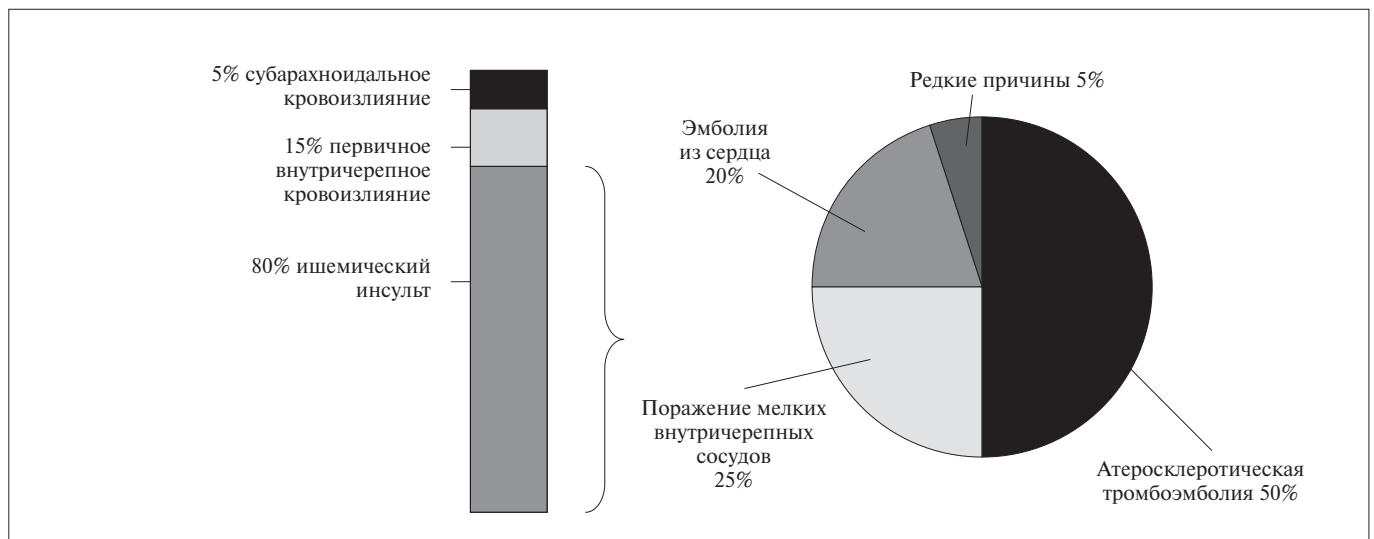
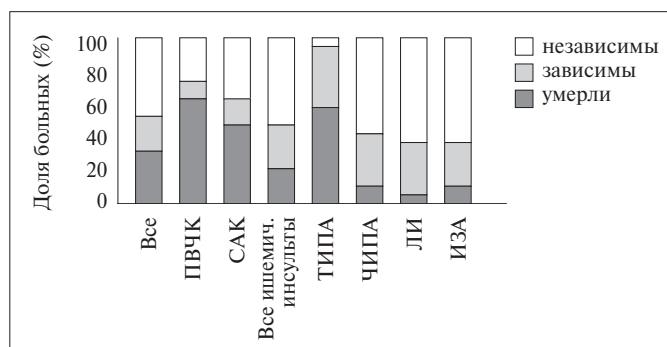


Рис. 2

Доля больных, умерших, зависящих и не зависящих от посторонней помощи через 1 год после ишемического инсульта, в зависимости от его клинического типа и причины [53]



Примечание. ПВЧК – первичное внутримозговое кровоизлияние; САК – субарахноидальное кровоизлияние; ТИПА – тотальный инфаркт в бассейне передней артерии; ЧИПА – частичный инфаркт в бассейне передней артерии; ЛИ – лакунарный инфаркт; ИЗА – инфаркт в бассейне задней артерии.

лей заболеваемости инсультом за последние 2-3 десятилетия.

Смертность. Смертность от инсульта в странах, в которых можно получить стандартные свидетельства о смерти, сильно различается. В начале 1990-х гг. она была наименьшей в Европе, США, Австралии и Японии (и с тех пор продолжала постепенно снижаться), а в Южной Америке она была в 2-3 раза выше. В Восточной Европе и странах бывшего Советского Союза смертность от инсульта была на порядок выше и продолжает увеличиваться [62]. Однако надежность данных о смертности от инсульта ограничивается точностью свидетельств о смерти и отсутствием надлежащей информации о конкретном типе инсульта. Кроме того, смертность от инсульта среди населения в целом зависит от заболеваемости инсультом и от смертности больных; цифры смертности ничего не говорят о случаях инсульта, вызвавших инвалидность, но не смерть. Поэтому любое снижение смертности от инсульта среди населения в целом может объясняться уменьшением смертности больных и, вероятно, улучшением медицинского обслуживания или снижением тяжести инсультов.

Исход заболевания. Смерть в ранние сроки после инсульта обычно бывает вызвана осложнением самого поражения мозга (например, сдавливанием тканей, повреждением жизненно важных центров). Позже наиболее вероятной причиной смерти становятся вторичные осложнения (например, эмболия легочной артерии, инфекция). Примерно 30% больных умирают в течение года после инсульта. Восстановление после инсульта происходит благодаря нескольким взаимодействующим процессам. В первые часы и дни после инсульта они включают рассасывание очагов ишемического поражения и отека мозга и устранение сопутствующих заболеваний (например, инфекции), которые

усиливают нарушение функций мозга, вызываемое инсультом. Позже потерянные функции мозга еще больше восстанавливаются благодаря «пластичности» нейронов, которые включаются в новые нейронные цепи, благодаря приобретению новых навыков путем тренировки, физиотерапии и лечебной физкультуры, а также благодаря изменению условий жизни больного. Среди больных, перенесших инсульт, почти половина остается зависимой от посторонней помощи. Однако исход болезни зависит от типа и причины инсульта (рис. 2). Надежные оценки прогноза для разных групп больных дают простые модели расчета, учитывающие возраст, доступность посторонней помощи, физическое состояние до инсульта, силу рук, способность ходить, а также способность говорить, по шкале Глазго (для определения степени тяжести комы) [16].

Факторы риска. Поскольку инсульт может иметь разные причины, спектр факторов риска для разных типов и подтипов инсульта должен быть разным. Однако в крупных проспективных исследованиях факторов риска редко делалось различие между разными типами инсульта, не говоря уже о подтипах ишемического инсульта. Наиболее распространенные факторы риска нарушений кровоснабжения – возраст, курение, наличие сахарного диабета и ожирения – в целом одинаковы для ишемического инсульта и для поражения других отделов артериального русла. Однако зависимость между артериальным давлением (АД) и риском инсульта более выражена, чем для риска развития ишемической болезни сердца [53]. Кроме того, в отличие от ишемической болезни сердца, риск инсульта в целом не зависит от концентрации холестерина в плазме крови [22, 54]. Риск инсульта повышен при наличии возможных источников эмболии в сердце (в том числе фибрилляции предсердий, порока клапанов, незаращения овального отверстия). Из них фибрилляция предсердий является самым важным источником высокого риска инсульта и наличия во многих случаях причинно-следственной связи. В отношении незаращения овального отверстия информация значительно более противоречива [48].

В последние годы наблюдается повышенный интерес к новым факторам риска нарушений кровоснабжения, в том числе инсульта. Считается, что большинство этих факторов действуют путем ускорения развития атеросклероза. К ним относятся инфекции (например, *Helicobacter pylori* и *Chlamydia pneumoniae*), некоторые факторы воспаления и реологические характеристики (например, С-реактивный белок и фибриноген плазмы крови), уровень гомоцистеина в плазме крови и различные варианты генного полиморфизма [28, 33]. В настоящее время связь этих показателей с риском развития инсульта остается неопределенной, поскольку большинство проведенных исследований были небольшими по объему, а многие имели методологические недостатки. В отношении риска развития ишемической болезни сердца имеются более крупные и надежные исследова-

ния (и их обзоры); зависимость этого риска от некоторых маркеров воспаления и реологических характеристик более убедительна [17]. Однако четкая связь с другими новыми факторами риска, в том числе генетическими, в целом еще не подтверждена [18, 19, 42]. Гипотеза Баркера о том, что нарушения кровоснабжения у взрослых происходят из-за нарушений развития плода, все сильнее опровергается при рассмотрении результатов не конкретных работ, а систематизированных обзоров всех имеющихся данных [37].

Диагностика острого инсульта: роль визуализации мозга

Клиническая диагностика до визуализации. Чем дольше не начинается лечение, тем меньше возможность достижения успеха. Острый инсульт — это состояние, требующее экстренных медицинских мероприятий, и врач должен быстро получить ответы на несколько вопросов:

- Было ли появление симптомов внезапным?
- Могут ли симптомы быть связаны с очаговым поражением мозга?
- Насколько вероятно сосудистая природа поражения?

Специалисты ставят диагноз инсульта достаточно точно только на основании клинических данных, но в условиях общеврачебной практики и учреждений экстренной медицинской помощи до 20% больных с подозрением на инсульт впоследствии получают другой диагноз [55]. Кроме того, хотя балльная система оценки клинического состояния может быть полезна [34], без визуализации невозможно надежно отличить ишемический инсульт от кровоизлияния. Независимо от метода визуализации, рентгенолог должен знать точное время появления симптомов, чтобы правильно интерпретировать изображение.

Диагностика геморрагического инсульта. Самым надежным методом выявления острого кровоизлияния в течение первой недели заболевания является компьютерная томография (КТ). Обычно достаточно провести сканирование без увеличения разрешения. После этого срока мелкие очаги кровоизлияния теряют характерный белый (рентгенологически плотный) вид, и их можно легко принять за очаги ишемии. Поэтому если больной несвоевременно обращается за медицинской помощью, что возможно при слабых симптомах, или если врач не проведет вовремя сканирование, и в результате визуализация мозга будет проведена через две и больше недель после инсульта, то, по данным КТ, кровоизлияние можно перепутать с ишемией и может быть назначено неадекватное лечение [43, 77].

Магниторезонансная томография (МРТ) может ошибочно выявлять острое кровоизлияние в первые часы после инсульта, так как до появления характерных для кровоизлияния МРТ-признаков гематому можно принять за опухоль даже при использовании срезов, исключительно чувствительных к крови. После

этого срока кровоизлияние надежно выявляется методом МРТ по характерному виду, которое изменяется по мере изменения очага кровоизлияния [8]. В частности, продукт расщепления гемоглобина — гемосидерин, который у большинства больных захватывается макрофагами, выглядит как темное (радиологически прозрачное) кольцо или пятно вокруг очага поражения. Таким образом, если больной обращается за помощью позже, чем через неделю после инсульта, и если важно знать природу инсульта (ишемия или кровоизлияние), которая влияет, например, на решение о применении антикоагулянтов, то следует провести МРТ с градиентной эхографией (T_2) [79].

Градиентная эхография также выявляет практически асимптоматические микроскопические кровоизлияния. Считается, что их наличие связано с повышенной рентгеновской плотностью белого вещества, с возрастом больного, с амилоидной ангиопатией, а также с риском кровоизлияния в будущем, но истинная клиническая значимость этих наблюдений неизвестна.

Диагностика ишемического инсульта. КТ может показать или не показать четкий очаг ишемии, но отсутствие изменений на томограмме еще не означает, что у больного нет инсульта. КТ занимает немного времени и может проводиться всем больным, независимо от их состояния. Ее значение для исключения кровоизлияния и опухоли значительно перевешивает любое недостаточное выявление ишемии. В первые часы после инсульта значительно важнее предотвратить ишемию, а не увидеть ее. Примерно в 50% случаев очаг ишемии методом КТ вообще не обнаруживается. Эта доля выше среди больных с малым инсультом (лакунарным или небольшими инфарктами коры и ствола мозга) и ниже среди больных с тяжелым инсультом (средними или крупными очагами ишемии коры мозга или мозжечка). Доля выявляемых ишемических инсультов также зависит от срока проведения КТ. В первые несколько часов видны лишь немногие очаги ишемии [78], но через 1-7 дней они становятся видны как темные, рентггенотранспарентные клиновидные образования (или круглые при лакунарном инфаркте) с эффектом масс-плюс. После этого срока примерно 20% очагов снова становятся невидимыми на несколько недель (затуманивание), а затем проявляются как размягчение мозга — сморщенное образование с плотностью спинномозговой жидкости, свидетельствующее о необратимом повреждении ткани [84].

МРТ (T_2) в целом не более эффективна, чем КТ; также наблюдается эффект затуманивания [51], и хотя обнаруживается больше «дефектов», большинство из них, по-видимому, не имеют клинического значения. Однако внедрение МРТ с коррекцией диффузии (МКД) позволило расширить возможности применения МРТ для диагностики острого инсульта. МКД может за несколько минут выявить очаг ишемии или инфаркт как область яркого свечения (сильного сигнала), которая хорошо видна. Но даже при применении МКД некоторые инфаркты увидеть не удастся. Неко-

торые обширные инфаркты иногда не визуализируются несколько дней, хотя доля необнаруживаемых инфарктов при применении МКД ниже, чем при проведении КТ. В клинической практике и в исследованиях МКД особенно полезно применять у больных со слабыми симптомами инсульта (у которых простая КТ или МРТ (T₂) вряд ли покажут очаг поражения) [76]. Этот метод также полезен для обследования больных с подозрением на рецидив инсульта (для отличия от ухудшения неврологических симптомов, вызванного сопутствующими заболеваниями) и для выявления множественных инфарктов в разных артериальных бассейнах, что свидетельствует об эмболии сердечного происхождения. Однако МРТ нельзя проводить больным с кардиостимуляторами, больным, страдающим клаустрофобией, и больным, находящимся в очень тяжелом состоянии; поэтому этот метод не столь универсален, как КТ.

Лечение острого инсульта

Эффекты лечения острого инсульта, подтвержденные в рандомизированных исследованиях, перечислены в табл. 1 [30].

Медикаментозная терапия острого ишемического инсульта. Как только КТ или МРТ позволят исключить внутричерепное кровоизлияние и если больной способен глотать, необходимо назначить аспирин (Тромбо АСС, Ланнахер) и/или клопидогрель (Плавикс, Санофи-Синтелабо). Иногда возможность провести сканирование появляется уже после того, как начинается лечение, но это, по-видимому, не влияет на результат лечения. В идеальном случае КТ следует провести сразу при обращении больного.

Аспирин назначают в нагрузочной дозе 150 мг, в дальнейшем суточная доза не имеет большого значения, и обычно бывает достаточно 100 мг/сут [13, 15, 67, 72, 73, 81]. Немедленное применение аспирина снижает риск развития раннего повторного инсульта и увеличивает вероятность выживания без инвалидности. На каждые 100 больных, получивших аспирин, сохраняется жизнь или предотвращается инвалидность примерно 1 больного. Однако, поскольку аспирин может применяться у очень большого количества больных инсультом, в масштабах общества он оказывает значительный эффект (табл. 1) [13]. Кроме того, аспирин может снижать риск развития венозной тромбоэмболии [72]. У больных, получивших тромболизин, применение аспирина следует отложить на 24 ч.

Рабочая группа исследователей антитромбоцитарных препаратов (Antiplatelet Trialists' Collaboration) рассмотрела результаты 174 исследований, в которых участвовали около 100 тыс. человек, и пришла к выводу, что длительное применение аспирина снижает на 25% риск таких острых состояний, как нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и сердечно-сосудистая смерть [88]. Аспирин рекомендуется принимать всем больным, ко-

торые могут его переносить. Улучшение переносимости аспирина при длительном его применении достигается адекватной дозировкой (50-100 мг) и защитной кишечнорастворимой оболочкой таблетки (Тромбо АСС, Ланнахер).

Дипиридамол (Курантил, Берлин-Хеми) назначают в дозе 75 мг/сут. Проведенный мета-анализ 26 исследований с участием 19 842 пациентов, среди которых было 1 399 сосудистых смертей и 3 085 фатальных или нефатальных сосудистых событий, показал, что по сравнению с контрольной группой на дипиридамоле не было оказано четкого эффекта на сосудистую смертность. На этот результат не влияли ни доза дипиридамола, ни тип сосудистого заболевания. Только в одном исследовании дипиридамол продемонстрировал уменьшение риска развития сосудистых событий. При сравнении комбинации дипиридамола с аспирином и аспирин было показано, что нет существенной разницы по сосудистой смертности, а комбинированное лечение несколько уменьшало количество сосудистых событий. Мета-анализ показал, что дипиридамол не уменьшает риск сосудистой смертности, хотя он может уменьшить риск развития последующих сосудистых событий. Однако это преимущество было обнаружено только в одном исследовании и только у пациентов, перенесших церебральную ишемию. Не существует доказательств, что применение одного дипиридамола более эффективно, чем применение одного аспирина [72].

Тиенопиридины: тиклопидин (Тиклид, Санофи-Синтелабо) и клопидогрель (Плавикс, Санофи-Синтелабо). *Тиклопидин* назначают в дозе 250 мг 2 раза в сутки. *Клопидогрель* назначают в первые 24 часа после перенесенного инсульта в нагрузочной дозе 300 мг, а затем по 75 мг/сут. Применение клопидогреля уменьшает абсолютный риск возникновения ишемического инсульта (фатального и нефатального).

Мета-анализ четырех крупных исследований, включавших 22 656 пациентов с высоким риском сосудистых осложнений, показал, что дериваты тиенопиридинов умеренно, но более эффективны, чем аспирин, в предотвращении серьезных сосудистых событий у пациентов с высоким риском их развития (и особенно у пациентов с ПНМК и ишемическим инсультом). Однако существует неопределенность относительно размера этого дополнительного преимущества. Применение тиенопиридинов связано с меньшим количеством желудочно-кишечных кровотечений, по сравнению с аспирином, но с большим количеством кожной сыпи и диареи. Причем риск развития кожной сыпи и диареи значительно больше при приеме тиклопидина, чем клопидогреля. Тиклопидин, но не клопидогрель, сочетается с повышенной вероятностью развития нейтропении и тромбоцитопенической пурпуры [72].

Нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины (Клексан, Авентис, Фраксипарин, Санофи-Син-

Таблица 1

Благоприятный эффект лечения инсульта в популяции, состоящей из 1 млн. человек, среди которых за 1 год может произойти 2400 случаев первого или повторного инсульта [51]

Лечение	Эффекты в исследованиях		Эффекты в популяции		Рекомендации по применению
	снижение относительного риска, %	количество предотвращенных случаев смерти или инвалидности на 1000 пролеченных больных	количество больных, которое может получить лечение, % от 2400	количество пролеченных больных, избежавших смерти и инвалидности	
Госпитализация в отделение инсультов	9	56	1 920 (80%)	107	Проводить всем
Аспирин	3	12	1 900 (80%)	23	Назначать всем при ишемическом инсульте
Тромболитики внутривенно	10	63	240 (10%)	15	Очень выборочно <3 ч; нужны дополнительные исследования

телабо, Фрагмин, Фармация) и гепариноиды снижают риск артериальной и венозной тромбоэмболии, но этот эффект нивелируется таким же повышением риска развития внутричерепного кровоизлияния. В настоящее время нет надежных данных, которые бы свидетельствовали в пользу рутинного назначения препаратов этой группы всем больным. Отсутствуют также данные о том, что при остром инсульте низкомолекулярные гепарины или гепариноиды имеют какие-либо преимущества перед нефракционированным гепарином [72].

Мета-анализ 21 исследования с острым ишемическим инсультом (общее количество – 23 427 пациентов) показал, что немедленная антикоагулянтная терапия острого ишемического инсульта не связана с краткими или долгосрочными преимуществами. Данные этого обзора не поддерживают рутинное использование любого типа антикоагулянта при остром ишемическом инсульте [72].

Мета-анализ 11 исследований (общее количество – 2 487 пациентов) показал, что нет преимуществ от длительной антикоагулянтной терапии больных с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или ПНМК, но в то же время существует значительный риск возникновения кровотечений [72].

Больным с высоким риском тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК) целесообразно назначать низкие дозы гепарина подкожно или применять лечебные компрессионные чулки [66]. Эти средства разрешены для лечения острого ишемического инсульта в некоторых странах. В РФ таких показаний к применению нет, поэтому в повседневной клинической практике для лечения инсультов они до сих пор не применялись.

Препараты, снижающие уровень фибриногена (Урокиназа), показали многообещающие результаты, но

более надежные оценки их эффекта будут получены после того, как результаты двух недавно завершённых исследований будут включены в обзор Кохрановской группы, в том числе исследование ESTAT [72].

Растворение тромба с помощью рекомбинантного тканевого активатора плазминогена – альтеплазы (Ак-тилизе, Берингер Ингельхайм) по 0,9 мг/кг внутривенно в течение 1 ч – увеличивает выживаемость без инвалидности среди тех немногих больных, которые прошли обследование и начали получать лечение в течение первых 3 ч после появления симптомов. Однако применение этого препарата сопровождается повышенным риском развития фатального внутричерепного кровотечения (у 1 из 20 больных) [66]. Клинических данных об этом очень немного, и имеющиеся рекомендации сильно различаются. Например, Королевская коллегия врачей Лондона рекомендует применять альтеплазу только в условиях рандомизированных исследований, а американские и канадские рекомендации по проведению реанимационных процедур проявляют одинаковую осторожность в этом вопросе. С другой стороны, данная схема лечения разрешена в США и нескольких Европейских странах, хотя и при соблюдении очень строгих критериев. В РФ показаний к применению альтеплазы для лечения инсульта пока нет, поэтому в повседневной клинической практике она не применяется.

Необходимы крупномасштабные исследования для получения надежных ответов на несколько вопросов:

- Какова точная длительность «временного окна», в котором преимущества перевешивают риск, – длится ли оно больше 3 ч?
- Каковы оптимальные критерии отбора больных – только обширный инсульт или все инсульты, пожилые или молодые больные?

Средства для снижения риска возникновения повторного инсульта после проходящего нарушения мозгового кровообращения или ишемического инсульта [80]

Препарат	Снижение относительного риска инсульта, %	Абсолютный риск инсульта в первые два года при отсутствии лечения, % ^а	Снижение абсолютного риска за 2 года, % ^б	Количество больных, которые должны получить лечение в течение 2 лет для предотвращения 1 случая инсульта ^в
Аспирин при синусовом ритме	20	15	3	33
Снижение систолического АД на 9 мм рт.ст.	25	15	4	25
Снижение уровня холестерина на 1,2 ммоль/л	25	15	4	25
Каротидная эндартерэктомия при стенозе >70%	40	25	15	7
Варфарин при фибрилляции предсердий	67	24	16	6

Примечание. Все значения приблизительны; ^а - примерное среднее значение; многие больные имеют более высокий риск и многие - более низкий риск. ^б - рассчитано из колонок 1 и 2. ^в - рассчитано из колонки 3. Эти средства также снижают риск острых коронарных осложнений независимо от хирургического вмешательства.

- Какой препарат выбрать, оптимальные дозы и пути введения?
- Насколько такое лечение целесообразно с точки зрения показателя «затраты/эффективность» (СЕА)?

Эти вопросы изучаются в ряде текущих исследований [61, 72].

Имеются и другие нерешенные проблемы. Например, является ли наличие визуально различимого очага ишемии на КТ противопоказанием к применению тромболитиков? Результаты некоторых исследований позволяют предположить, что больные с видимым очагом ишемии, который захватывает более трети бассейна средней мозговой артерии, не должны получать тромболитики, а в других исследованиях такие выводы не подтверждаются [27, 50]. Кроме того, хотя балльная система оценки состояния помогает выявить визуально различимый очаг ишемии, его признаки иногда бывают очень слабыми, и больному иногда может быть не назначено эффективное лечение из-за неправильной интерпретации изображения. Также остается неясным, может ли комбинация МКД и перфузионной МРТ действительно выявлять полутени очага ишемии и благодаря этому, возможно, отбирать пригодных для лечения больных с жизнеспособными клетками мозга [21].

Лишь в некоторых клинических центрах в РФ, имеющих соответствующее оборудование и персонал, технически можно проводить внутриартериальное введение тромболитиков и хирургическое удаление тромбов, но необходимы дальнейшие исследования для определения значения этих методов лечения для широкой клинической практики.

Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa – абсиксимаб (Реопро, Эли Лилли) могут быть полезны для лечения острого ишемического инсульта [85] и инсульта, выз-

ванного проведением операций на сосудах сердца и мозга [44]. В настоящее время проводятся исследования, в которых эти препараты сравниваются с плацебо и тромболитиками [38]. Показания к рутинному применению препаратов этой группы еще не установлены.

Несмотря на большие усилия, ни один из большого количества препаратов, испытывавшихся как *нейропротекторы*, не подтвердил свою эффективность на практике и не получил разрешения на применение [61]. Для оказания первой (доклинической) помощи может быть эффективно и безопасно внутривенное введение магния; исследования в этом направлении продолжаются [7, 63].

Лечение внутричерепного кровоизлияния. У правильно отобранных больных с острым спонтанным внутричерепным кровоизлиянием может быть эффективным быстрое удаление гематомы, особенно если она расположена в мозжечке [26]. Однако критерии отбора больных и выбора типа операции в разных клинических центрах сильно различаются. В настоящее время проводятся исследования для оценки роли хирургических и других инвазивных методов лечения [38].

Внутричерепное кровоизлияние у больных, получающих антикоагулянты. Если у больного, принимающего пероральный антикоагулянт, появляется головная боль или очаговые неврологические симптомы, то ему следует немедленно провести компьютерную томографию для исключения внутричерепного кровоизлияния. При выявлении такого кровоизлияния представляется разумным срочно нейтрализовать действие антикоагулянтов (обычно путем внутривенного введения препаратов фактора свертывания), несмотря на отсутствие формальных подтверждений эффективности такого подхода. Следует учитывать, что такое вмешательство может быть опасным, и выбор способа нейтрализации

антикоагулянтов зависит от нескольких факторов. Нейтрализацию следует проводить только под руководством опытного гематолога [67].

Вторичная профилактика инсульта (и других тяжелых острых сосудистых осложнений). Больные, пережившие инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения (ПНМК), часто бывают обеспокоены возможностью повторения приступа и спрашивают о том,

что нужно делать. Риск заключается не только в возможности развития рецидива инсульта, но и инфаркта миокарда или внезапной остановки сердца. Появляется новая информация, которой достаточно для изменения принятой клинической практики вторичной профилактики ишемического инсульта и ПНМК (табл. 2). Сейчас врачи могут предложить гораздо больше, чем просто антитромбоцитарные препараты и ка-

Таблица 3

Нарушения физиологических функций и показателей, вызываемые острым инсультом, его профилактикой и лечением

Проблема	Оценка частоты	Значимость	Меры профилактики	Лечение	Возможные побочные эффекты лечения	Данные для сопоставления риска и выгоды
Высокая температура	Часто, особенно в первые несколько дней	Сопровождается плохим прогнозом, но может отражать другие осложнения	Обычные жаропонижающие препараты; интенсивное охлаждение	Обдув вентилятором, жаропонижающие препараты; лечение причины	Профилактика может задерживать выявление основной причины; интенсивное охлаждение может иметь много неблагоприятных последствий	В некоторых небольших РКИ обнаружена более низкая температура при регулярном применении жаропонижающих препаратов; ^a интенсивное охлаждение при инсульте изучено недостаточно ^b
Низкое насыщение артериальной крови кислородом	Часто при тяжелом инсульте и у больных с заболеваниями сердца/легких	Вполне может усиливать ишемию мозга	Профилактика заболеваний сердца/легких	Подача кислорода	Свободные радикалы кислорода могут быть опасны	В одном квазирандомизированном исследовании не выявлено преимуществ регулярного применения кислорода [56]
Низкое АД	Нечасто, но может отражать обезвоживание (часто), желудочно-кишечное (3%) или другое кровотечение, сердечную недостаточность или эффект лекарств	Может усиливать ишемию мозга	Профилактика причин	Лечение причины	Может привести к перегрузке жидкостью	Исследований нет
Высокое АД	Очень часто, но у большинства больных спонтанно нормализуется в первую неделю	Может отражать имеющуюся гипертонию или реакцию на острый инсульт; может усиливать отек мозга или кровотечение; может повышать риск рецидива	—	Снижение АД	НЛР; может усиливать ишемию мозга	Действующие рекомендации предлагают избегать снижения АД в острой фазе, но РКИ еще не закончены ^b
Высокий уровень глюкозы в крови	Уровень глюкозы в плазме крови >6,7 ммоль/л отмечен у 20-43% госпитализированных больных	Сопровождается плохим прогнозом, но может отражать наличие сопутствующего сахарного диабета или тяжелый инсульт	Многие клиники избегают инфузий декстрозы в первые несколько дней	Титрование дозы инсулина, инфузия глюкозы, калия, инсулина	Гипогликемия, усиливающая нарушение функций мозга	Крупное РКИ, в котором изучается эффект инфузии глюкозы, калия и инсулина в первые 24 ч, еще не закончено [56]

Примечание. НЛР - неблагоприятные лекарственные реакции; РКИ - рандомизированные клинические исследования; ^a - имеется протокол обзора Кохрановской группы; ^b - имеется обзор Кохрановской группы [72].

Нарушения физиологических функций и неврологические осложнения, вызываемые острым инсультом, его профилактикой и лечением

Проблема	Оценка частоты	Значимость	Меры профилактики	Лечение	Возможные побочные эффекты лечения	Данные для сопоставления риска и выгоды
Повышение внутричерепного давления	После сильного инсульта обычно бывает угнетение сознания; в большинстве случаев это отражает повышение внутричерепного давления	Самая частая причина смерти в первую неделю	Поднятие головной части кровати, предотвращение перегрузки жидкостью	Препараты для снятия отеков; вентиляция; декомпрессия	НЛР; увеличение разницы давления между отделами мозга; осложнения вентиляции и операций	Обзор недостаточного количества исследований глицерина ^б , маннитола ^б и других препаратов для снятия отеков; РКИ вентиляции и декомпрессионных операций еще не закончены ^а
Нарушение дыхания во сне	Обнаружено у 2/3 госпитализированных больных [4]	Значение неясно	Избегать седативных препаратов; избегать сна в положении на спине	Постоянное положительное давление в дыхательных путях	Плохо переносится; требует больших ресурсов	Небольшие РКИ с участием больных в стадии реабилитации, надежных подтверждений преимуществ нет
Дисфагия	Почти у половины госпитализированных больных	Мешает приему воды и пищи перорально; повышает риск инфекции органов дыхания	Обычный скрининг дисфагии с помощью тестов на месте; для непрошедших скрининг-обследование и речевая терапия	Ничего не принимать перорально; введение жидкостей и кормление парентерально или через желудочный зонд; физические упражнения или протезы	Обезвоживание и плохая гигиена полости рта; инфекция внутривенной канюли; аспирация содержимого желудка; осложнения введения зонда	Оптимальные схемы питания через зонд еще испытываются [80] ^б Биопротезы и лекарства недостаточно изучены ^а
Эпилептические судороги	В первые 1-2 нед судороги наблюдаются примерно у 5% больных, чаще всего в первые 24 ч [10]	Важная причина ухудшения неврологического состояния после инсульта	Профилактика антиконвульсантами широко не применялась и не оценивалась	Антиконвульсанты, но неизвестно какие из них лучше и когда начинать их применение после первой судороги	НЛР	Специально при инсульте не изучалась ^а
Спастичность и судороги мышц	Частота зависит от профилактических мер и от срока обследования	Ограничивает функции, может быть болезненно, в тяжелых случаях нарушает уход за кожей и приводит к пролежням	Устранение факторов, повышающих тонус (например, боль, тревога)	Физиотерапия; наложение шин; препараты, влияющие на тонус мышц; ботулинический токсин; денервация	НЛР	Биопротезы еще изучаются ^а
Повышенная эмоциональность (патологический плач, эмоциональное возбуждение)	Наблюдается примерно у 1 из 6 больных; у большинства со временем угасает	Может мешать лечению, нарушать общение и приводить к социальной изоляции	—	Антидепрессанты; когнитивная поведенческая терапия	НЛР	РКИ показали благоприятный эффект ботулинического токсина у некоторых больных ^а РКИ антидепрессантов позволяют предположить наличие эффекта ^а

Примечание. НЛР - неблагоприятные лекарственные реакции; РКИ - рандомизированные клинические исследования; ^а - имеется протокол обзора Кохрановской группы; ^б - имеется обзор Кохрановской группы [72].

ротидную эндартерэктомию. Несколько меньше известно о возможности снижения долгосрочного риска возникновения рецидива после внутрочерепного кровотечения, если не считать снижения артериального давления (АД).

В чем заключается риск после развития ишемического инсульта и преходящего нарушения мозгового кровообращения? Упомянутые цифры частоты повторного инсульта – 5% в год (в первый год – до 10%), частоты инфаркта миокарда – 3% в год, суммарной частоты инсульта, инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин – 7% в год [82]. Но эти цифры получены в ранних исследованиях, в которых больных по разным причинам не наблюдали в течение всего срока после нарушения мозгового кровообращения, и самые ранние осложнения пропускались. Теперь стало известно, что, например у 10% больных, госпитализируемых по скорой медицинской помощи с ПНМК, в течение 90 дней развивается инсульт даже при назначении стандартной терапии [40]. Повторный анализ результатов Проекта исследования инсульта в округе Оксфордшир (Oxfordshire Community Stroke Project) показал, что риск инсульта в первые 90 дней может достигать 12% [80]. Стало очевидно, что для достижения максимального эффекта необходимо провести обследование и начать лечение как можно скорее.

Применение антитромбоцитарных препаратов после ишемического инсульта и ПНМК. Применение аспирина (самый недорогой кишечнорастворимый аспирин в РФ – Тромбо АСС, *Ланнахер*) снижает относительный риск тяжелых острых сосудистых осложнений: инсульта – примерно на 20%, инфаркта – на 25, а суммарно инсульта, инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин – примерно на 20%. Наиболее эффективной дозой является доза 75-150 мг/сут. О применении меньших доз данных недостаточно, а увеличение дозы не усиливает эффекта, но вызывает больше неблагоприятных явлений [3].

Существуют ли какие-либо лучшие антитромбоцитарные препараты?

Добавление к аспирину дипиридамола (*Курантил*, *Берлин-Хеми*) может еще больше снижать риск инсульта (но не риск инфаркта миокарда), и в настоящее время проводятся дополнительные исследования этой комбинации [3]. Иногда при развитии у больного острого ишемического нарушения мозгового кровообращения на фоне приема аспирина («неэффективность аспирина» или лучше – «обострение на фоне приема аспирина»), к аспирину добавляют дипиридамол, но такой подход не имеет строгого клинического подтверждения.

Клопидогрель (*Плавикс*, *Санофи-Синтеллабо*) может быть несколько более эффективен, чем один аспирин [31]. При нестабильной стенокардии комбинация Плавикса с аспирином более эффективна, чем один аспирин [71], и экономически более целесообразна [87]. В настоящее время эта комбинация испытывается при ишемическом инсульте.

Пероральные антикоагулянты (Варфарин *Никомед*, *Никомед*). У больных с ишемическим инсультом или ПНМК, имеющих синусовый ритм, длительное применение антикоагулянтов не имеет достоверных преимуществ перед аспирином [29, 72]. Однако у больных с фибрилляцией предсердий эти препараты снижают риск инсульта по сравнению с контролем примерно на 2/3 и определенно превосходят по эффективности один аспирин [32]. Больные с ПНМК или малым ишемическим инсультом могут начать принимать пероральные антикоагулянты примерно через сутки после появления симптомов, но у больных с более обширным инсультом прием этих препаратов следует отложить на 1-2 нед. Целью лечения является достижение международного нормализованного отношения (МНО) 2,5 (диапазон 2,0-3,0) [65]. У больных с фибрилляцией предсердий, которые по каким-либо причинам не могут принимать антикоагулянты, благоприятный эффект может дать аспирин [3].

Артериальное давление. Уже давно известно, что снижение АД уменьшает риск развития первого инсульта [14]. Недавно проведенное исследование PROGRESS показало, что то же относится и к вторичной профилактике инсульта (как ишемического, так и геморрагического), несмотря на теоретическую возможность развития инсульта при чрезмерном снижении АД [52]. Ранее выполненные исследования были недостаточно крупными, или их результаты могли рассматриваться только как предварительные [69]. Снижение систолического/диастолического АД на 9/4 мм рт.ст. сопровождается уменьшением относительного риска развития инсульта примерно на четверть независимо от исходного АД, хотя без лечения относительный риск развития инсульта при более высоком давлении крови повышен. Таким образом, у больных с исходно повышенным давлением крови уменьшение абсолютного риска инсульта при снижении давления выражено сильнее, и соответственно для предотвращения 1 случая инсульта требуется провести лечение меньшего количества больных. В исследовании PROGRESS испытывался препарат периндоприл (*Престариум*, *Сервье*) и его комбинация с индапамидом (*Арифон*, *Сервье*) (комбинация периндоприла и идапамида – *Нолипрел*, *Сервье*), а обнаруженное снижение риска развития инсульта соответствовало тому, что ожидалось, исходя из результатов эпидемиологических исследований. Другими словами, не было обнаружено никакого дополнительного эффекта препаратов, помимо эффекта, обусловленного снижением АД. Аналогичные препараты этой группы, вызывающие такое же снижение АД, вероятно, будут так же влиять на риск инсульта, хотя возможность экстраполяции этих данных на β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и другие группы препаратов не столь ясна. Понятно, что при снижении АД у конкретных больных, особенно у больных с поражением сонных артерий, необходимо учитывать возможные неблагоприятные лекарственные реакции, но в целом чем ниже АД, тем лучше. При от-

Таблица 5

Нарушения физиологических функций и общие осложнения, вызываемые острым инсультом, его профилактикой и лечением

Проблема	Оценка частоты	Значимость	Меры профилактики	Лечение	Возможные побочные эффекты лечения	Данные для сопоставления риска и выгоды
Инфекции мочевыводящих путей	В первые 1-2 мес. наблюдаются примерно у 1 из 4 госпитализированных больных	Часто ухудшают состояние больного и снижают его функциональные способности	Поддержание водного баланса и избежание ненужной катетеризации	Антибиотики	НЛР антибиотиков; инфекции внутривенной канюли	Профилактика антибиотикомии недостаточно изучена; РКИ антибиотиков, по-видимому, не нужны РКИ нет
Инфекции органов грудной клетки	В первый месяц наблюдаются примерно у 1 из 5 госпитализированных больных	Усиливают гипоксемию и ухудшают функциональные возможности; трудно отличить от эмболии легочной артерии; обычное терминальное состояние	Ранняя мобилизация; физиотерапия на область груди; предотвращение аспирации	Соответствующие антибиотики; физиотерапия на область груди; кислород	НЛР антибиотиков	РКИ нет
Недостаточное питание	Наблюдается примерно у 1 из 5 больных и может усиливаться при госпитализации, особенно при затруднении глотания	Независимо сопровождается плохим прогнозом	Подбор питательных пероральных питательных смесей	Дополнительное пероральное питание или кормление через желудочный зонд	Увеличение массы тела, ухудшение контроля уровня глюкозы в крови; уменьшение потребления пищи; осложнения при питании через зонд	Рутинное дополнительное пероральное питание изучается в исследовании FOOD[98] ^a
Нарушение электролитного баланса	Нарушения уровня натрия и калия наблюдаются часто из-за обезвоживания, неправильного введения жидкостей, диуретиков и антидиуретического гормона	Может иметь неврологические последствия (спутанность сознания, судороги), которые усиливают нарушения, вызванные инсультом	Обеспечить поступление жидкости и регулярно контролировать биохимию крови	Нормализовать водный баланс	Аспирация жидкостей, вводимых перорально или через желудочный зонд; локальные инфекции после установки внутривенного катетера или канюли	Небольшие РКИ, в которых сравнивались пути введения жидкостей; некоторые значительные РКИ разбавления крови ^a
ТГВ и ТЭЛА	ТГВ, вызываемый с помощью меченного изотопом фибриногена, обнаруживается примерно у половины больных с гемиплегией, но клинически выраженный ТГВ наблюдается у <5% больных. ТЭЛА диагностируется редко, но часто обнаруживается при вскрытии	ТГВ может вызывать боль и лихорадку, но его основное значение как источника ТЭЛА; ТЭЛА может вызывать гипоксемию и гипотонию и, следовательно, ишемию мозга, и является довольно частой причиной смерти	Ранняя мобилизация; достаточное поступление жидкости; малые дозы гепарина или НМГ; антитромбоцитарные препараты; лечебные компрессионные чулки; прерывистая внешняя компрессия	Антикоагулянты при подтвержденной венозной тромбоземболии, но у больных с геморагическим инсультом соотношение риск-выгода не ясно	Даже профилактическое лечение может вызывать проблемы; падения из-за ранней мобилизации; кровотечения в мозгу; вызванные антитромбоцитарными препаратами; ишемическое повреждение кожи, вызванное компрессионными чулками	Разбавление крови сопровождается снижением частоты ТГВ; ^a РКИ позволяют предположить, что выгоды применения гепарина ниже-применения аспирина ^a ; применение аспирина снижает частоту ТЭЛА; ^a лечебные компрессионные чулки сейчас испытываются в исследовании CLOTS; ^a о прерывистой внешней компрессии данных очень мало ^a

Примечание. НЛР - неблагоприятные лекарственные реакции; РКИ - рандомизированные клинические исследования; ТГВ - тромбоз глубоких вен; ТЭЛА - тромбоз легочной артерии; ^a - имеется обзор Кохрановской группы [70].

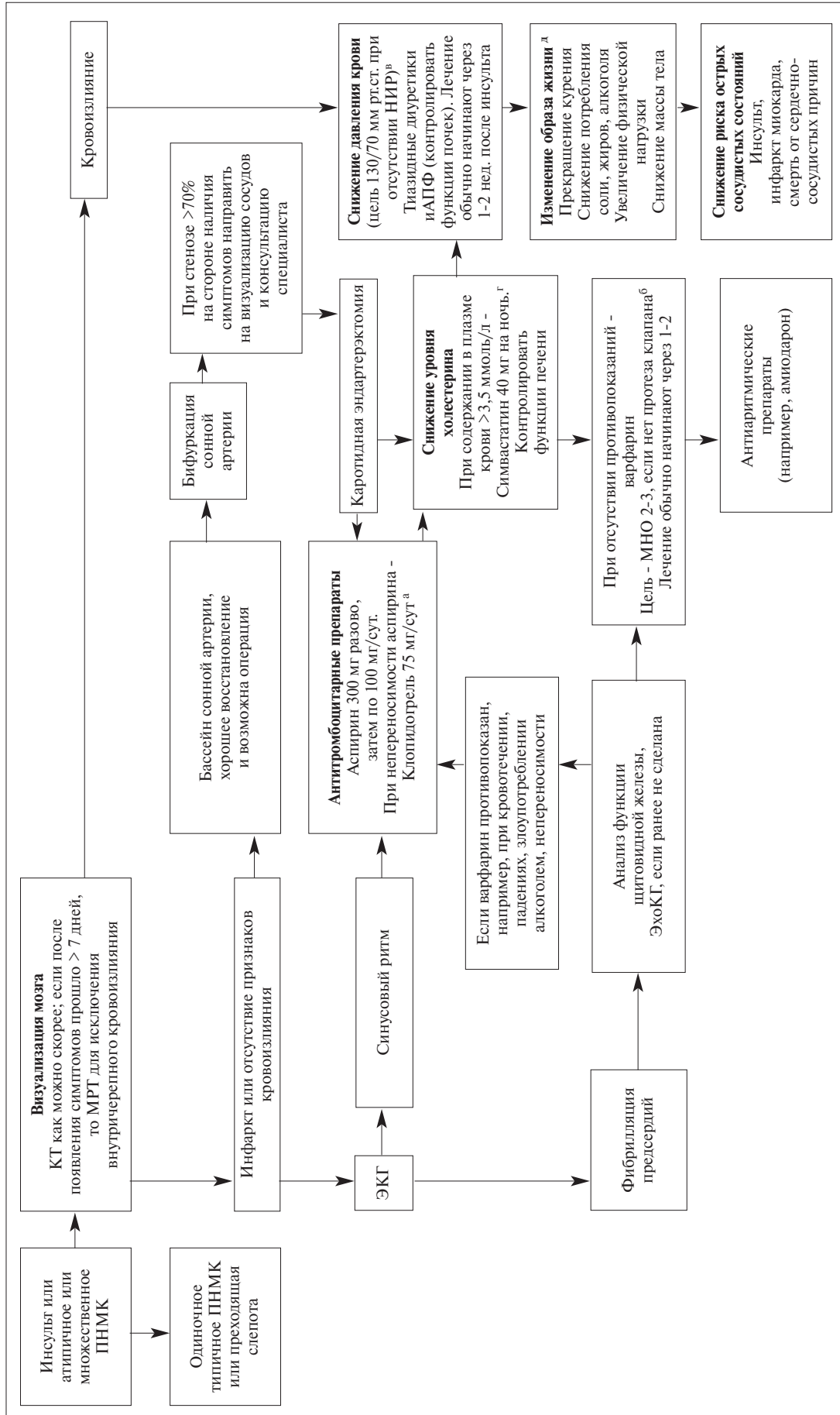
Нарушения физиологических функций и общие осложнения, вызываемые острым инсультом, его профилактикой и лечением

Проблема	Оценка частоты	Значимость	Меры профилактики	Лечение	Возможные побочные эффекты лечения	Данные для сопоставления риска и выгоды
Недержание мочи и кала	Наблюдается примерно у половины госпитализированных больных; у большинства имеет многофакторную природу	Унижает большого и может вызывать трещины кожи	Избегать усиливающих факторов, например, диуретиков, слабительных	По возможности лече-ние причины; трени-ровка мочевого пузыря; ^б устройства для опорож-нения (судно, катетер)	—	Имеются небольшие РКИ, но результаты неопределенные ^б
Пролежни	Частота зависит от качества ухода; в целом меньше 3%	Боль, депрессия, могут вызвать смерть	Принятие удобного по-ложения, регулярное пе-реворачивание, ортопе-дические матрацы и по-душки, не создающие давления	Снятие давления и бо-ли, лечение инфекции, обеспечение питания и поступления воды; по-вязки; очистка ран; фи-зические процедуры (например, ультразвук); пищевые добавки (например, витамин С)	НЛР антибиотиков; лежачее положение может вызвать проблемы с дыха-нием	В небольших РКИ показана эффективность снижения компрессии; ^б другие спосо-бы лечения не достаточно изучены
Падения и пере-ломы	Падения зарегистрирова-ны примерно у трети гос-питализированных боль-ных; менее 5% случаев приводят к переломам	Потеря функции из-за повреждения мягких тканей и костей, боль и снижение уверенности в себе	Тщательное наблюдение; избегать провоцирую-щих факторов; набел-ленные защитные щит-ки; лекарства против ос-теопороза	—	Ограничение независимой подвижности может замед-лить восстановление	РКИ показали эффектив-ность программ профилак-тики падений и набелренных защитных щитков у пожи-лых; ^б лекарства специально при инсульте не изучались ^б
Боль в плече	Часто, но, вероятно, за-висит от мер профилак-тики	Ограничивает функцию и ухудшает настроение	Избегать растяжения пу-тем осторожной работы рукой и принятия удоб-ного положения	Физиотерапия; подде-ржка; анальгетики; ло-кальные инъекции сте-роидов	Боль, вызванная физиоте-рапией; неудобное положе-ние при использовании поддерживающих уст-ройств; НЛР	Надежных результатов РКИ нет ^б
Сниженное наст-роение - «постин-сульная депрес-сия» и негативное отношение	Очень часто и постоян-но; трудно оценить у больных с нарушением общения	Сопровождается плохим прогнозом	Поддержание положи-тельного отношения среди персонала	Антидепрессанты; ког-нитивная поведенческая терапия	НЛР; улучшенные возмож-ности	Небольшие РКИ лекарств показали благоприятное влия-ние на настроение; ^а когни-тивная поведенческая тера-пия не достаточно изучена

Примечание. НЛР - неблагоприятные лекарственные реакции; РКИ - рандомизированные клинические исследования; ^а - имеется протокол обзора Кохрановской группы; ^б - имеется обзор Кохрановской группы [72].

Рис. 3

Рекомендации по вторичной профилактике инсульта после инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения



Примечание: иАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; МНО – международное нормализованное отношение; НПР – неблагоприятные лекарственные реакции. Имеющиеся данные подтверждают применение следующих комбинаций: ^а – аспирин + клопидогрель у больных с нестабильной стенокардией и изменениями ЭКГ или ферментов; ^б – варфарин + аспирин у больных с протезом сердечного клапана; ^в – следует с осторожностью снижать давление у больных с ортостатической гипотонией, нарушением функции почек или выраженным стенозом сонной артерии; ^г – рассмотреть возможность применения совместно с варфарином или дигоксином; ^д – четких подтверждений в рандомизированных исследованиях нет, но большинство авторов считают, что эта стратегия должна быть эффективной (табл. 2).

сутствии непереносимых неблагоприятных лекарственных реакций давление можно снизить, вероятно, до 130/70 мм рт. ст. Снижение АД можно начинать после окончания острой фазы инсульта, вероятно, через 1–2 нед. после появления симптомов, и следует начинать постепенно. В настоящее время проводятся исследования эффектов снижения АД на ранних сроках после развития инсульта.

Холестерин. Хотя повышенная концентрация холестерина, по-видимому, не сопровождается повышенным риском инсульта, снижение этой концентрации определенно уменьшает этот риск [35]. Уменьшение концентрации холестерина на 20% снижает, примерно, на четверть суммарный риск развития инсульта, инфаркта миокарда и потребности в операциях на сосудах. Уровень холестерина можно контролировать с помощью статинов. Например, симвастатин хорошо переносится в дозе 40 мг/сут при отсутствии у больных острых заболеваний печени или мышц. Снижение относительного риска практически не зависит от исходного уровня холестерина, если он выше 3,5 ммоль/л.

Каротидная эндартерэктомия. Риск инсульта на той же стороне мозга, на которой имеется симптоматический стеноз сонной артерии, тем выше, чем более выражен стеноз. При прогрессировании стеноза артерия дистальнее участка поражения спадается, и риск инсульта максимален при появлении симптомов стеноза. Учитывая, что риск инсульта при проведении хирургических операций не превышает приблизительно 7%, каротидная эндартерэктомия является оправданным (хотя и дорогостоящим) способом лечения больных со стенозом >70% просвета артерии (по данным американского исследования NASCET – North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) или >80% (по данным европейского исследования). Однако больные должны мириться с некоторым риском самой операции ради долгосрочного благоприятного эффекта почти полного устранения высокого риска ипсилатерального ишемического инсульта [57].

Принятая в настоящее время стандартная практика заключается в проведении внутрисосудистой ангиограммы сонной артерии для оценки степени стеноза. Однако задержка лечения, связанная с ожиданием госпитализации, риск проведения ангиографии у пожилых людей (основной группы больных, имеющих симптоматические заболевания сосудов) и значительное развитие неинвазивных методов визуализации сосудов привели к тому, что многие клинические центры прибегают к альтернативным стратегиям. Поскольку все исследования эффективности хирургического лечения основывались на внутрисосудистой ангиографической оценке стеноза сонной артерии, любой метод, используемый вместо этого, должен быть аккуратно сопоставлен с внутрисосудистой ангиографией. В противном случае больным может быть отказано в проведении эндартерэктомии, даже если она им необходима, либо будет проведена ненужная операция.

Цветная ультразвуковая доплерография (УЗДГ) в опытных руках и на современном оборудовании является быстрым, практичным, недорогим и надежным способом выявления поражений сонной, позвоночной и подключичной артерий [86]. Имеющиеся немногочисленные данные [58] позволяют предположить, что по сравнению с «золотым стандартом» – катетерной ангиографией – МРТ-ангиография имеет тенденцию к преувеличению степени стеноза, КТ-ангиография имеет тенденцию к недооценке, а цветная УЗДГ занимает золотую середину. Поэтому разумной стратегией представляется начальное проведение УЗДГ, а затем, при подозрении на сильный стеноз, подтверждение его другими неинвазивными методами (МРТ- или КТ-ангиографией или повторным УЗДГ), выполняемыми другим врачом. При расхождении результатов следует провести обследование с использованием третьего неинвазивного метода, и обычно это позволяет точно определить степень стеноза. Кроме того, любое небольшое снижение точности анализа при применении неинвазивных методов значительно перевешивается риском осложнений при проведении внутрисосудистой ангиографии артерий.

Решение о проведении хирургической операции зависит не только от степени стеноза артерии, но и от баланса других факторов, определяющих риск для больного при проведении операции и при отсутствии хирургического лечения [59]. Еще следует выяснить, не будут ли ангиопластика и шунтирование столь же эффективны и надежны, как эндартерэктомия [12], и в настоящее время проводятся соответствующие исследования [38].

Гормональная терапия. Сейчас имеются достаточно надежные результаты рандомизированных исследований, которые свидетельствуют о том, что проведение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у женщин в менопаузе, независимо от наличия у них в анамнезе заболеваний сосудов, повышает риск развития инсульта и венозной тромбоэмболии и может повышать риск появления инфаркта миокарда [5]. У женщин, уже перенесших инсульт или ПНМК, долгосрочный абсолютный риск при проведении ЗГТ обычно превышает возможное благоприятное действие. Поэтому у большинства женщин, имеющих в анамнезе нарушения мозгового кровообращения, следует избегать проведения ЗГТ, если только это не продиктовано серьезными причинами.

Образ жизни. Несомненная эффективность медикаментозного и хирургического лечения не должна отодвигать на задний план изменение образа жизни, которое дает дополнительный положительный эффект, причем более приятным и недорогим способом, хотя и требующим некоторых усилий больного. В настоящее время нет результатов рандомизированных исследований (которые очень трудно получить), которые бы подтверждали, что прекращение курения, снижение массы тела, регулярные физические упражнения, снижение потребления алкоголя и оптимизация диеты

(уменьшение потребления соли и насыщенных жирных кислот) снижают риск заболеваний сосудов, но, скорее всего, все эти меры являются действенными.

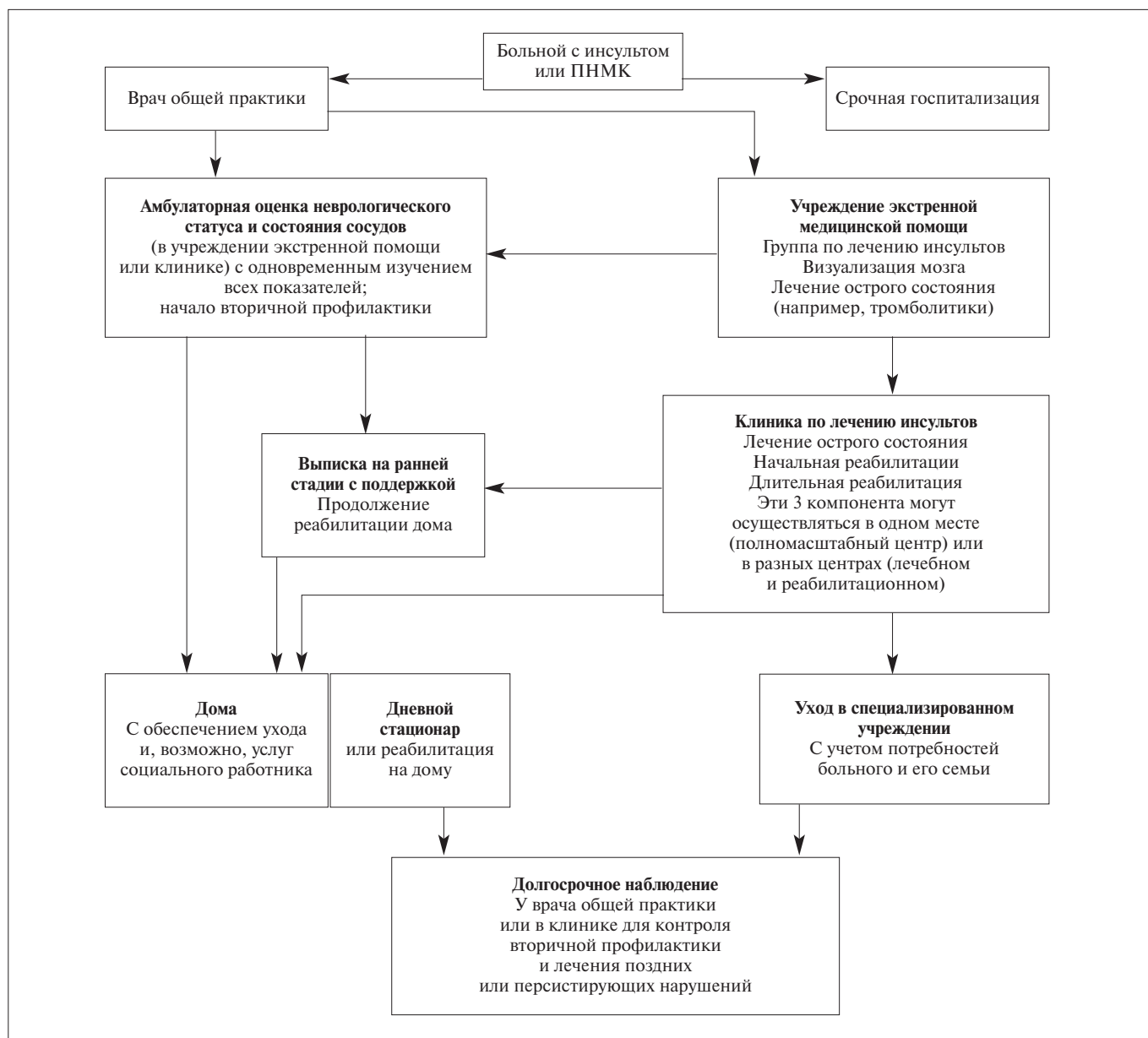
Прием лекарств. Ранее ничем не болевший человек, перенесший малый ишемический инсульт или ПНМК, вероятно, будет шокирован, когда ему предложат принимать сразу три лекарства (аспирин, симвастатин и индапамид), а может, даже сразу 5 (плюс периндоприл и клопидогрель) в течение всей оставшейся жизни, а еще предложат провести операцию на сонной артерии. Врач должен предлагать все средства лечения тактично, зная все большие и малые риски и преимущества лечения, и быстро – в день обращения больного или максимум в течение недели после этого из-за высокого риска раннего повторения инсульта. Возможно, препараты

следует назначать не все сразу, а по очереди, чтобы правильно определить причину ранних неблагоприятных лекарственных реакций.

Интегрированный подход к удовлетворению потребностей больного. Службы помощи больным инсультом должны включать как подразделения для лечения острых состояний, так и подразделения реабилитации. Важной задачей является достижение максимального восстановления больного и максимальное снижение риска осложнений и рецидивов с помощью медикаментозных, хирургических и физических методов лечения. Тактика лечения в разных клиниках сильно различается, что, вероятно, объясняется слишком небольшим числом методов лечения, достаточно хорошо изученных в рандомизированных контролируемых исследова-

Рис. 4

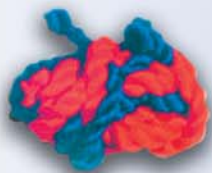
Компоненты полномасштабной службы помощи больным инсультом



ТРОМБО АСС®

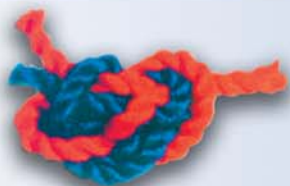
АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА 50/100 мг

Против инфаркта и инсульта!



Тромбо АСС всем:

- у кого болит сердце
- у кого атеросклероз
- кто перенес инфаркт или инсульт
- кому за сорок...



Тромбо АСС

имеет

специально разработанную
кардиологическую дозировку



Таблетка

Тромбо АСС

покрыта

кишечнорастворимой
оболочкой и не повреждает
слизистую желудка



Тромбо АСС

доступен

каждому



Per. № П 013722/01-2002

LANNACHER

Российская Федерация, 103045 Москва, Б. Сухаревская пл., 16/18, 3 под., 9 эт.
Тел.: (095) или (501) 797 26 90, (905) или (501) 797 26 91,
факс (095) или (501) 797 026 92

дованиях. Идея заключается в том, чтобы определить наилучшее лечение и обеспечить, чтобы его получали все подходящие для этого больные.

Специализированные клиники для ведения инсультов. Больного с острым инсультом, ПНМК или каким-либо заболеванием, напоминающим эти состояния, нужно немедленно доставить в специализированную клинику помощи больным инсультом, которая должна обеспечить интегрированный подход к удовлетворению возникающих у больного потребностей (рис. 4) [72]. В зависимости от состояния больного это может включать: быстрое и точное установление клинического и радиологического диагноза; немедленное медикаментозное (или хирургическое) лечение; общий уход для снижения риска осложнений и лечения сопутствующих заболеваний; подробное обследование специалистами разного профиля (врач, физиотерапевт, логопед); реабилитация, в ходе которой больной и специалисты согласовывают кратко- и долгосрочные цели восстановления функций; лечение для снижения риска рецидива острых нарушений кровоснабжения.

Идея предоставления полномасштабной помощи больным инсультом в одном месте представляется привлекательной, хотя точная структура такой службы может зависеть от местных условий, политики, финансирования, а также желаний больных и врачей. Например, объем помощи больным инсультом в амбулаторных условиях, в клинике или реабилитационном центре будет сильно зависеть от возможностей конкретной системы здравоохранения, а также от состояния функций больного (рис. 3).

Больные со слабыми или преходящими симптомами, могут получать лечение в учреждениях экстренной медицинской помощи, где их проконсультируют специалисты, возможность визуализации мозга и сосудов и другие обследования. В качестве альтернативы эти услуги могут предоставляться вне очереди амбулаторно, хотя некоторая задержка между появлением симптомов, диагностикой и началом лечения неизбежны. Существует баланс между предоставлением равных услуг всем, кто в них нуждается, и риском развития у больного осложнений, которых можно было бы избежать при своевременном обследовании.

Клиническое лечение должно осуществляться в клиниках по лечению инсультов, имеющих опытных специалистов, которые могут координировать все компоненты лечения. Систематизированные обзоры (мета-анализы) результатов рандомизированных исследований дают надежные подтверждения того, что такой подход снижает смертность и улучшает восстановление функций [72]. Более того, широкое распространение клиник по лечению инсультов позволяет предотвратить большее число случаев смерти и инвалидности, чем применение тромболитиков (табл. 1). Но если рассматривается вопрос о применении тромболитиков, то это потребует образования населения и обучения семейных врачей, парамедиков, хорошо организованной системы быстрой госпитализации в клинику при подозрении на

острый инсульт, эффективно работающей группы специалистов по лечению инсульта (которая будет вести больного после его доставки в клинику), оборудования для визуализации и ухода за больными для решения проблем в течение минут [61].

Исчерпывающие характеристики клиник по лечению инсультов, обеспечивающие их эффективную работу, не ясны [46]. В клиниках по лечению инсультов, включенных в систематизированные обзоры, тромболитики или другие медикаменты не использовались регулярно и не проводился активный контроль физиологических показателей. Список возможных постинсультных нарушений физиологических показателей, неврологических и общих осложнений, которые необходимо ожидать, предотвращать, выявлять и эффективно лечить, представлен в табл. 3, 4 и 5 [4, 10, 36, 56, 64, 72, 80]. Неспособность справиться с этими поздними последствиями инсульта может свести на нет любые благоприятные эффекты медикаментозной терапии острого состояния.

Контроль и лечение нарушенных физиологических показателей. Во многих исследованиях показана связь между нарушением физиологических параметров (например, температуры тела, уровня глюкозы крови) вскоре после инсульта и неблагоприятным прогнозом заболевания. Если эти нарушения обнаруживаются постоянно и являются независимыми прогностическими факторами (т.е. связь с исходом заболевания не объясняется зависимостью от других прогностических факторов, например возраста или тяжести инсульта), то вероятность причинно-следственной связи возрастает. Такие наблюдения привели некоторых авторов к внедрению методов лечения, направленных на нормализацию нарушенных физиологических показателей (табл. 3, 4 и 5). Врачи часто проявляют меньше изобретательности при рассмотрении возможного с биологической точки зрения вреда от такого вмешательства, чем при поиске обоснований благоприятного эффекта. Если методы лечения могут вызвать неблагоприятные эффекты или стоят очень дорого, то они, вероятно, должны быть изучены в рандомизированных исследованиях для оценки соотношения риск-польза. Таких исследований было проведено немного, хотя некоторые еще продолжаются. Иногда нарушение показателя просто означает, что у больного появилось осложнение, например повышение температуры в результате инфекции или венозной тромбоэмболии. Поэтому лечение, направленное только на нормализацию показателей, может быть не очень эффективно, если не выявлена и не устранена причина их нарушения.

Интенсивность контроля физиологических показателей и осложнений у больных в разных клиниках по лечению инсультов сильно отличается. С одной стороны, в отделениях реанимации таких клиник каждому больному следовало бы выделить индивидуальный медсестринский пост, проводить активный контроль АД и внутричерепного давления, а также интенсивное лечение обнаруженных нарушений. С другой стороны,

иногда у больных проверяют только пульс, температуру тела, АД и тяжесть комы по шкале Глазго. Хотя контроль может казаться достаточно безобидным, инвазивные процедуры сопровождаются риском развития неблагоприятных явлений (например, инфекции), или проводятся потенциально опасные процедуры (например, интенсивное снижение АД). В небольшом исследовании показано, что разумное сочетание неинвазивных методов контроля и использование стандартных протоколов лечения нарушенных физиологических показателей могут снижать частоту раннего ухудшения неврологического статуса [20].

Клиники по лечению инсультов должны создать условия, в которых отношение и знания персонала и повседневная практика работы обеспечивают эффективную профилактику, лечение и уход за всеми больными, которым это может быть проведено, а в идеальном случае в этих клиниках должны оцениваться еще не изученные методы лечения. Для оптимизации работы таких клиник и, соответственно, результатов лечения больных необходимы рекомендации и протоколы, учитывающие местные условия, интегрированные

системы медицинской помощи, обучение персонала и системы обеспечения и контроля качества.

Abstract

Stroke is a major public-health burden worldwide. Prevention programmes are essential to reduce the incidence of stroke and to prevent the all but inevitable stroke epidemic, which will hit less developed countries particularly hard as their population's age and adopt lifestyles of the more developed countries. Efficient, effective, and rapid diagnosis of stroke and transient ischaemic attack is crucial. The diagnosis of the exact type and cause of stroke, which requires brain imaging as well as traditional clinical skills, is also important when it will influence management. The treatment of acute stroke, the prevention and management of the many complications of stroke, and the prevention of recurrent stroke and other serious vascular events are all improving rapidly. However, stroke management will only be most effective when delivered in the context of an organized, expert, educated, and enthusiastic stroke service that can react quickly to the needs of patients at all stages from onset to recovery.

ЛИТЕРАТУРА

1. Albers GW, Caplan LR, Easton DJ, et al. Transient ischemic attack: proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002; 347: 1713–16.
2. American Heart Association. <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3004586> (accessed Sept 18, 2002).
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for the prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
4. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnoea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep* 1999; 22: 217–22.
5. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002; 360: 942–44.
6. Bonita R, Broad J.D., Beaglehole R. Changes in stroke incidence and case-fatality in Auckland, New Zealand, 1981–91. *Lancet* 1993; 342: 1470–73.
7. Bradford A.L. Design of the Intravenous Magnesium Efficacy in Acute Stroke (IMAGES) trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2000; 1: 184–90.
8. Bradley W.G. MR appearance of haemorrhage in the brain. *Radiology* 1993; 189: 15–26.
9. Brown R.D., Whisnant J.P., Sicks J.D., O'Fallon W.M., Wiebers D.O. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke* 1996; 27: 373–80.
10. Burn J., Dennis M., Bamford J., Sandercock P., Wade D., Warlow C. Epileptic seizures after a first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *BMJ* 1998; 315: 1582–87.
11. Carolei A., Marini C., Di Napoli M., et al. High stroke incidence in the prospective community-based L'Aquila registry (1994–1998): first year's results. *Stroke* 1997; 28: 2500–06.
12. CAVATAS Investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1729–37.
13. Chen Z.M., Sandercock P., Pan H.C. et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke* 2000; 31: 1240–49.
14. Collins R., MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment, and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 272–98.
15. Coull B.M., Williams L.S., Goldstein L.B. et al. Anticoagulants and antiplatelet agents in acute stroke. *Neurology* 2002; 59: 13–22.
16. Counsell C., Dennis M., McDowall M., Warlow C. Predicting outcome after acute and subacute stroke: development and validation of new prognostic models. *Stroke* 2002; 33: 1041–47.
17. Danesh J., Collins R., Appleby P., Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1477–82.
18. Danesh J., Lewington S. Plasma homocysteine and coronary heart disease: systematic review of published epidemiological studies. *J Cardiovasc Risk* 1998; 5: 229–32.
19. Danesh J. Coronary heart disease, Helicobacter pylori, dental disease, Chlamydia pneumoniae, and cytomegalovirus: meta-analyses of prospective studies. *Am Heart J* 1999; 138: S434–37.
20. Davis M., Hollymann C., McGiven M., Chambers I., Egbuji J., Barer D. Physiological monitoring in acute stroke. *Age Ageing* 1999; 28 (suppl 1): P45.
21. Donnan G.A., Davis S.M. Neuroimaging, the ischaemic penumbra, and selection of patients for acute stroke therapy. *Lancet Neurol* 2002; 1: 417–23.
22. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Group. Blood pressure, cholesterol and stroke in eastern Asia. *Lancet* 1998; 352: 1801–07.
23. Ellekjaer H., Holmen J., Indredavik B., Terent A. Epidemiology of stroke in Inherred, Norway, 1994–1996: incidence and 30-day case-fatality rate. *Stroke* 1997; 28: 2180–84.
24. Feigin V.L., Lawes C.M.M., Bennett D.A., Anderson C.A. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003; 2: 43–53.
25. Feigin V.L., Wiebers D.O., Whisnant P., O'Fallon W.M. Stroke incidence and 20-day case-fatality rates in Novosibirsk, Russia, 1982 through 1992. *Stroke* 1995; 26: 924–29.
26. Fernandes H.M., Gregson B., Siddique S., Mendelow A.D. Surgery in intracerebral hemorrhage: the uncertainty continues. *Stroke* 2000; 31: 2511–16.
27. Gilligan A.K., Markus R., Read S.J. et al. Baseline blood pressure but not early computed tomography changes predicts major haemorrhage in acute ischaemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 2236–42.
28. Goldstein L.B. Novel risk factors for stroke: homocysteine, inflammation, and infection. *Curr Atheroscler Rep* 2000; 2: 110–14.
29. Gubitz G., Sandercock P. Stroke prevention: long term oral anticoagulation for people in sinus rhythm. In: Barton S, ed. Clinical evidence, issue 8. London: BMJ Publishing Group and the American College of Physicians—American Society of Internal Medicine, 2002. (Updated every 6 months).
30. Hankey G., Warlow C. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999; 354: 1457–63.
31. Hankey G.J., Sudlow C.L.M., Dunbabin D.W. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 2000; 31: 1779–84.
32. Hart R.G., Benavente O., McBride R., Pearce L.A. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492–501.

33. *Hassan A., Markus H.S.* Genetics and ischaemic stroke. *Brain* 2000; 123: 1784–812.
34. *Hawkins G.C., Bonita R., Broad J.B., Anderson N.* Inadequacy of clinical scoring systems to differentiate stroke subtypes in population-based studies. *Stroke* 1995; 26: 1338–42.
35. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
36. *House A., Dennis M.S., Molyneux A., Warlow C., Hawton K.* Emotionalism after stroke. *BMJ* 1989; 298: 991–94.
37. *Huxley R., Neil A., Collins R.* Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet* 2002; 360: 659–65.
38. Internet Stroke Center. <http://www.strokecenter.org/trials/> (accessed Feb 18, 2003).
39. *Jamrozik K., Broadhurst R.J., Lai N., Hankey G.J., Burvill P.W., Anderson C.S.* Trends in the incidence, severity, and short-term outcome of stroke in Perth, Western Australia. *Stroke* 1999; 30: 2105–11.
40. *Johnston S.C., Gress D.R., Browner W.S., Sidney S.* Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000; 284: 2901–906.
41. *Jorgensen H.S., Plesner A.M., Hubbe P., Larsen K.* Marked increase of stroke incidence in men between 1972 and 1990 in Frederiksberg, Denmark. *Stroke* 1992; 23: 1701–04.
42. *Keavney B., McKenzie C., Parish S. et al.* Large-scale test of hypothesised associations between the angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion polymorphism and myocardial infarction in about 5000 cases and 6000 controls. *Lancet* 2000; 355: 434–42.
43. *Keir S.L., Wardlaw J.M., Warlow C.P.* Stroke epidemiology studies have underestimated the frequency of intracerebral haemorrhage: a systematic review of imaging in epidemiological studies. *J Neurol* 2002; 249: 1226–31.
44. *Kittusamy P.K., Koenigsberg R.A., McCormick D.J.* Abciximab for the treatment of acute distal embolization associated with internal carotid artery angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 54: 221–33.
45. *Kolominsky-Rabas P.L., Sarti C., Heuschmann P.U. et al.* A prospective community-based study of stroke in Germany—the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke* 1998; 29: 2501–06.
46. *Langhorne P., Pollock A.* in conjunction with the Stroke Unit Trialists Collaboration. What are the components of effective stroke unit care? *Age Ageing* 2002; 31: 365–71.
47. *Lauria G., Gentile M., Fassetta G. et al.* Incidence and prognosis of stroke in the Belluno province, Italy: first-year results of a community-based study. *Stroke* 1995; 26: 1787–93.
48. *Mas J.-L.* Patent foramen ovale and stroke. *Pract Neurol* 2003; 3: 4–11.
49. *Murray C.J.L., Lopez A.D.* The Global Burden of Disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Boston: Harvard University Press, 1996.
50. *Patel S.C., Levine S., Tilley B.C. et al.* Lack of clinical significance of early ischaemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001; 286: 2830–38.
51. *Pereira A.C., Doyle V.I., Howe F.A., Griffiths J.R., Brown M.M.* The transient disappearance of cerebral infarction on T2 weighted MRI. *Clin Radiol* 2000; 55: 725–27.
52. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
53. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
54. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13 000 strokes in 450 000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346: 1647–53.
55. *Ricci S., Celani M.G., Righetti E.* Clinical methods for diagnostic confirmation of stroke subtypes. *Neuroepidemiology* 1993; 13: 290–95.
56. *Ronning O.M., Guldvog B.* Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? *Stroke* 1999; 30: 2033–37.
57. *Rothwell P.M., Eliasziw M., Gutnikov S.A. et al.* Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003; 361: 107–16.
58. *Rothwell P.M., Pendlebury S.T., Wardlaw J.M., Warlow C.P.* A critical appraisal of the design and reporting of studies of imaging and measurement of carotid stenosis. *Stroke* 2000; 31: 1444–50.
59. *Rothwell P.M., Warlow C.P.* on behalf of the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Prediction of benefit from carotid endarterectomy in individual patients: a risk-modelling study. *Lancet* 1999; 353: 2105–10.
60. *Rothwell P.M.* The high cost of not funding stroke research: a comparison with heart disease and cancer. *Lancet* 2001; 357: 1612–16.
61. *Sandercock P., Berge E., Dennis M. et al.* A systematic review of the effectiveness, cost-effectiveness and barriers to implementation of thrombolytic and neuroprotective therapy for acute ischaemic stroke in the NHS. *Health Technol Assess* 2002; 6: 35–57.
62. *Sarti C., Rastenyte D., Cepaitis Z., Tuomilehto J.* International trends in mortality from stroke, 1968 to 1994. *Stroke* 2000; 31: 1588–601.
63. *Saver J.L., Kidwell C.S., Hamilton S. et al.* The field administration of stroke therapy: magnesium (FAST-MAG) phase 3 trial. 27th International Stroke Conference, 2002.
64. *Scott J.F., Robinson G.M., French J.M., O'Connell J.E., Alberti K.G.M.M., Gray C.S.* Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycaemia. *Stroke* 1999; 30: 793–99.
65. Scottish Intercollegiate Guidelines Network Publication No 36: Antithrombotic therapy, March 1999. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/36/index.html> (accessed July 27, 2003).
66. Scottish Intercollegiate Guidelines Network Publication No 62: Prophylaxis of venous thromboembolism, October 2002. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/62/index.html> (accessed July 27, 2003).
67. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>. (accessed March 18, 2003).
68. *Smadja D., Cabre P., May F. et al.* ERMANCIA: Epidemiology of stroke in Martinique, French West Indies—part I: methodology, incidence and 30-day case fatality rate. *Stroke* 2001; 32: 2741–47.
69. *Sudlow C.* Stroke prevention: blood pressure reduction. In: Barton S, ed. *Clinical evidence*, issue 8. London: BMJ Publishing Group and the American College of Physicians—American Society of Internal Medicine, 2002. (Updated every 6 months).
70. *Sudlow C.L.M., Warlow C.P.* for the International Stroke Incidence Collaboration. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. *Stroke* 1997; 28: 491–99.
71. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
72. The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Oxford: Update Software.
73. The Intercollegiate Working Party for Stroke. National clinical guidelines for stroke. London: Royal College of Physicians, 2002. Available at: www.rcplondon.ac.uk (accessed July 27, 2003).
74. *Thrift A.G., Dewey H.M., Macdonell R.A.L., McNeil J.J., Donnan G.A.* Incidence of the major stroke subtypes: initial findings from the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Stroke* 2001; 32: 1732–38.
75. *Vemmos K.N., Bots M.L., Tsiouris P.K. et al.* Stroke incidence and case fatality in southern Greece: the Arcadia stroke registry. *Stroke* 1999; 30: 363–70.
76. *Wardlaw J.M., Armitage P., Dennis M.S., Lewis S., Marshall I., Sellar R.* The use of diffusion-weighted magnetic resonance imaging to identify infarctions in patients with minor strokes. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000; 9: 70–75.
77. *Wardlaw J.M., Keir S.L., Dennis M.S.* The impact of delays in computed tomography of the brain on the accuracy of diagnosis and subsequent management in patients with minor stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 77–81.
78. *Wardlaw J.M., Lewis S.C., Dennis M.S., Counsell C., McDowall M.* Is visible infarction on computed tomography associated with an adverse prognosis in acute ischaemic stroke? *Stroke* 1998; 29: 1315–19.
79. *Wardlaw J.M., Statham P.F.X.* How often is haemosiderin not visible on routine MRI following traumatic intracerebral haemorrhage? *Neuroradiology* 2000; 42: 81–84.
80. *Warlow C., Sudlow C., Dennis M., Wardlaw J., Sandercock P.* Stroke. *Lancet* 2003; 362: 1211–24.
81. *Warlow C.P., Dennis M.S., van Gijn J. et al.* A practical approach to the management of stroke patients. In: *Stroke: a practical guide to management*. Oxford: Blackwell Science, 2001: 414–41.
82. *Warlow C.P., Dennis M.S., van Gijn J. et al.* Preventing recurrent stroke and other serious vascular events. In: *Stroke: a practical guide to management*. Oxford: Blackwell Science, 2001: 653–722.
83. *Warlow C.P., Dennis M.S., van Gijn J. et al.* What caused this transient or persisting ischaemic event? In: *Stroke: a practical guide to management*. Oxford: Blackwell Science, 2001: 223–300.
84. *Warlow C.P., Dennis M.S., van Gijn J. et al.* What pathological type of stroke is it? In: *Stroke: a practical guide to management*. Oxford: Blackwell Science, 2001: 151–93.
85. *Winkley J.M., Adams H.P. Jr.* Potential role of abciximab in ischemic cerebrovascular disease. *Am J Cardiol* 2000; 85: 47C–51C.
86. *Zweibel W.J.* Duplex carotid sonography. In: *Zweibel W.J., ed. Introduction to vascular ultrasonography*, 3rd edn. Philadelphia: W B Saunders, 1992: 105–32.
87. *Белоусов Ю.Б., Быков А.В., Григорьев В.Ю., Белоусов Д.Ю.* Фармакоэкономический анализ использования клопидогреля у пациентов с нестабильной стенокардией. *Качественная клиническая практика* №2 2003 г. стр. 48–64
88. Antiplatelet Trialists' Collaborative. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *British Medical Journal*. 1994;308:81–106.
89. www.rcplondon.ac.uk
90. www.sign.ac.uk/guidelines/index.html
91. www.strokecenter.org/trials
92. www.dcn.ed.ac.uk/csr