

Обзор клинических рекомендаций лечения и профилактики ишемического инсульта

© А.И. ФЕДИН, К.Р. БАДАЛЯН

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Одной из ведущих причин смертности, инвалидизации и выраженной дезадаптации пациентов является ишемический инсульт, на долю которого приходится около 80% всех видов острого нарушения мозгового кровообращения. При этом примерно у $\frac{2}{3}$ больных обнаруживаются остаточные явления нарушений мозгового кровообращения различной степени выраженности. В настоящее время проблеме ишемического инсульта уделяется огромное внимание, и одним из аспектов работы в этой области являются разработанные международные и отечественные рекомендации по профилактике инсульта, лечению и реабилитации больных, перенесших инсульт. В статье приводится обзор последних клинических рекомендаций по раннему ведению пациентов с острым ишемическим инсультом Американской ассоциации по проблемам сердца и Американской ассоциации по лечению инсульта, а также особенности терапии и профилактики инсульта в России, странах Европы и США.

Ключевые слова: ишемический инсульт, клинические рекомендации, терапия ишемического инсульта.

Информация об авторах:

Федин А.И. — <https://orcid.org/0000-0003-1794-4414>; e-mail: fedin.anatoly@gmail.com

Бадалян К.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-2820-6399>; e-mail: kalliroya@mail.ru

Как цитировать:

Федин А.И., Бадалян К.Р. Клинические рекомендации по лечению и профилактике ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(8 вып. 2):91-96. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911908291>

Review of clinical guidelines for the treatment and prevention of ischemic stroke

© А.И. ФЕДИН, К.Р. БАДАЛЯН

Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

Abstract

One of the leading causes of death, disability and severe maladaptation of patients is ischemic stroke, which accounts for about 80% of all types of acute cerebrovascular accidents. At the same time, approximately $\frac{2}{3}$ of the patients show residual effects of cerebral circulation disorders of varying severity. Currently, the problem of ischemic stroke attracts great attention and international and domestic recommendations developed for the prevention, treatment and rehabilitation of stroke patients are one of the aspects of work in this area. The article provides an overview of the latest clinical guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke of the American Heart Association and the American Stroke Association, as well as features of stroke therapy and prevention in Russia, Europe and USA.

Keywords: ischemic stroke, clinical guidelines, therapy of ischemic stroke.

Information about the authors:

Fedin A.I. — <https://orcid.org/0000-0003-1794-4414>; e-mail: fedin.anatoly@gmail.com

Badalyan K.R. — <https://orcid.org/0000-0002-2820-6399>; e-mail: kalliroya@mail.ru

To cite this article:

Fedin AI, Badalyan KR. Review of clinical guidelines for the treatment and prevention of ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(8 vyp 2):91-96. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911908291>

Автор, ответственный за переписку: Бадалян Карине Рубеновна — e-mail: kalliroya@mail.ru

Corresponding author: Badalyan K.R. — e-mail: kalliroya@mail.ru

Одной из ведущих причин смертности, инвалидизации и выраженной дезадаптации пациентов является ишемический инсульт (ИИ), на долю которого приходится около 80% всех видов остро нарушенного мозгового кровообращения. При этом примерно у $\frac{2}{3}$ больных обнаруживаются остаточные явления нарушений мозгового кровообращения различной степени выраженности [1]. По данным Национального регистра инсульта [2], в России ежегодно регистрируется около 450 тыс. случаев заболевания, летальность достигает 35% и только около 20% выживших после инсульта могут вернуться к прежней работе. В настоящее время проблеме ИИ уделяется огромное внимание, и одним из аспектов работы в этой области является разработка международных и отечественных рекомендаций по лечению и профилактике инсульта.

В январе 2018 г. Американская ассоциация по проблемам сердца (American Heart Association — АНА) и Американская ассоциация по лечению инсульта (American Stroke Association — АСА) обновили рекомендации по раннему ведению пациентов с острым ИИ, которые были опубликованы в журнале «Stroke» [3] и представлены на международной конференции по проблемам инсульта (International Stroke Conference 2018) 24—26 января 2018 г. в Лос-Анджелесе. Рекомендации АНА/АСА были основаны на анализе данных более 400 рецензируемых опубликованных исследований. Работы были изучены группой экспертов по управлению инсультом и являются наиболее полными рекомендациями по лечению ИИ, изданными с 2013 г. Неизменной, тем не менее крайне важной рекомендацией остается необходимость быстрого действия при появлении первых симптомов инсульта. Наиболее значимые обновления коснулись возможностей телемедицины, а также расширения возможностей тромболитической терапии. Так, в обновленной версии руководства расширены показания к введению альтеплазы в течение первых 4,5 ч после начала инсульта. Теперь препарат может применяться у некоторых пациентов с легким инсультом. Однако врачам рекомендуется взвешивать риски и преимущества перед началом терапии в этой группе пациентов. Кроме того, в обновленном руководстве отмечается, больницам, в которых отсутствуют неврологи и реаниматологи, владеющие методикой проведения тромболитической терапии, важно иметь установку программ Telestroke, позволяющую обеспечить связь больниц со специализированными центрами. Ряд работ демонстрируют высокую эффективность обслуживания с использованием системы Telestroke, не отличающуюся от лечения в центре инсульта.

Согласно обзору последних исследований, расширены показания для механической тромбэкстракции: у некоторых пациентов с обширным инсультом механическая тромбэкстракция может безопасно применяться до 16 ч после инсульта. При определенных условиях, основанных на данных расширенной визуализации головного мозга, у отдельных пациентов интервал может быть расширен до 24 ч. В предыдущих руководствах предел составлял 6 ч.

Увеличен спектр показаний к нейровизуализации в определенных аспектах, а также сокращены сроки ее проведения.

Раздел по рекомендациям к назначению антиагрегантной терапии дополнен информацией о том, что у пациентов с малым инсультом двойная антитромбоцитарная терапия (аспирин и клопидогрел) в течение 21 сут, которая была начата в течение 24 ч от момента появления симптомов, может быть полезной для ранней вторичной профилактики инсульта в период вплоть до 90-х суток с момента появления симптомов [4—6].

Раздел 3.12 обновленных рекомендаций АСА/АНА, касающийся использования различных нейропротективных препаратов, остался прежним: в настоящее время нет фармакологического или нефармакологического лечения с предпологаемым нейропротективным действием, продемонстрировавшим эффективность в улучшении исходов ИИ (класс III, уровень достоверности А). Согласно тексту рекомендаций, недавние работы по изучению эффективности как фармакологического, так и нефармакологического действия нейропротективной терапии при остром ИИ продемонстрировали отрицательные результаты. Так, исследование FAST-MAG [7], в котором изучалась нейропротективная эффективность инфузионного введения гиперактивного магния при острых инсультах у пациентов во время транспортировки в машине скорой помощи, не выявило различий между основной и контрольной группой плацебо.

Клиническое исследование FAST-MAG было зарегистрировано в 2013 г. в США (Gov ID NCT00059332) под названием «Magnesium (FAST-MAG) Trial ((FAST-MAG)»». Во время исследования 1700 пациентам (средний возраст 69 ± 13 лет) с подозрением на инсульт назначали слепым методом прием внутривенно сульфата магния (857 больных) или плацебо (843 больных), начиная с 2 ч после появления симптомов. Фельдшеры вводили загрузочную дозу препарата до того, как пациент прибыл в больницу, и в стационаре больному применялась 24-часовая поддерживающая инфузия. Первичным результатом считалась степень инвалидности через 90 сут, которая измерялась по модифицированной шкале Рэнкина. Окончательным диагнозом определяющего события была ишемия головного мозга у 73,3% пациентов, внутримозговое кровоизлияние — у 22,8% и состояние, имитирующее инсульт, — у 3,9%. При распределении результатов инвалидности через 90 сут по модифицированной шкале Рэнкина между пациентами группы магния сульфата и группы плацебо значительной динамики не наблюдалось ($p=0,28$ по критерию Кохрана—Мантеля—Хенселя), не было отмечено также существенных различий между группами в отношении смертности (15,4 и 15,5% соответственно) или серьезных нежелательных явлений. Однако исследование FAST-MAG, на основании которого был сделан вывод о неэффективности нейропротективной терапии в рекомендациях АСА/АНА, было проведено некорректно, поскольку более чем у $\frac{1}{4}$ больных были внутримозговые кровоизлияния и неуточненные по типу инсульты.

В Европе последняя редакция рекомендаций по лечению и профилактике инсульта и транзиторных ишемических атак (ТИА), подготовленная совместно экспертами Европейской инсультной ассоциации (European Stroke Organization — ESA) и Европейской инициативной группы против инсульта (European Stroke Initiative — EUSI), состоялась в 2008 г. [8], впервые рекомендации по лечению инсульта EUSI были опубликованы в 2000 г. [9]. В обновленном варианте большое внимание было уделено телемедицине: отмечено, что дистанционная передача телеметрической информации о состоянии пациента способна обеспечить более эффективное взаимодействие всех медицинских служб и существенно ускорить госпитализацию больных с инсультом.

Особый акцент был сделан на проблеме ТИА. Подчеркнуто, что экстренная госпитализация и оценка состояния пациентов с подозрением на ТИА позволяет впоследствии снизить риск развития инсульта.

Были внесены изменения по первичной профилактике инсульта. В главе о модификации образа жизни появи-

лись сведения об отсутствии профилактического эффекта от приема витаминов, антиоксидантов и гормональной заместительной терапии у женщин (те же сведения касаются и вторичной профилактики). Были также внесены изменения о возможностях антитромбоцитарной терапии в первичной профилактике инсульта. Раздел «вторичная профилактика» был дополнен рекомендациями по лечению расстройств дыхания во время сна, таких как синдром сонных апноэ: использование аппаратуры для поддержания постоянного положительного давления в дыхательных путях. У больных с криптогенным инсультом рекомендовано эндоваскулярное закрытие открытого овального окна.

Раздел «Базисная терапия инсульта» практически не изменился, он включает поддержание функций дыхания и кровообращения, коррекцию метаболических и волевых нарушений, контроль уровня артериального давления, профилактику и лечение таких состояний, как эпилептические приступы, венозные тромбозы, дисфагия, аспирационные пневмонии и другие инфекционные осложнения, коррекцию повышенного внутричерепного давления.

В разделе «Специфическая терапия» внимание было остро направлено на тромболитическую, антитромбоцитарную и раннюю антикоагулянтную терапии. Нейропротективной программы, согласно тексту рекомендаций 2008 г., продемонстрировавшей достоверное улучшение исхода инсульта, не существует. Результаты исследований эффективности ловушек свободных радикалов [10] и сульфата магния [11] оказались негативными.

Отдельное внимание уделялось ведению пациентов с отеком мозга и повышенным внутричерепным давлением.

До настоящего времени европейских обновлений рекомендаций по ведению больных с ИИ и ТИА больше не проводилось. Однако в 2016 г. рабочей группой Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology — ESC) и других обществ по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в клинической практике был осуществлен 6-й пересмотр клинических рекомендаций по профилактике ССЗ в клинической практике. В рекомендациях были описаны факторы риска ССЗ и дана их оценка, разделы были посвящены стратегии вмешательства на индивидуальном уровне (коррекция факторов риска) и вопросам профилактики.

В соответствии с рекомендациями ESA, АНА и ASA, внутривенный тромболитический метод является наиболее эффективным медикаментозным методом терапии ИИ в первые 4,5 ч от начала развития симптоматики (уровень доказательности 1, степень рекомендации А) [3, 8, 12, 13]. В настоящее время в связи с большей эффективностью тромболитической терапии по сравнению с другими методами лечения в острейшем периоде инсульта, а также исходя из фармакоэкономических данных, во всем мире прилагаются значительные усилия, чтобы как можно чаще использовать тот или иной метод реперфузии [14, 15].

В Российской Федерации впервые методы системного и селективного внутриартериального тромболитического метода внедрены в клинику НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта РГМУ им. Н.И. Пирогова на базе ГКБ №31 в 2005—2006 гг. [16]. С 2008 г. тромболитический метод является неотъемлемой частью оказания медицинской помощи больным с инсультом в условиях регионарных и первичных сосудистых отделений, созданных в рамках реализации комплекса мероприятий по снижению смертности от сосудистых заболеваний, и входит в действующие Клинические рекомендации по ведению пациентов с ИИ и ТИА (2015 г.) [17, 18]. Новые технологии реперфузионной терапии в первые

часы ИИ широко применяются в нашей стране, качественно изменяя подходы к ведению больных и достоверно улучшая исходы заболевания, а также обуславливая снижение летальности и высокое достоверное увеличение числа пациентов с хорошим восстановлением нарушенных неврологических функций [19].

Проведение внутривенной тромболитической терапии пациентам с верифицированным ИИ показано в случае, если время от появления первых симптомов заболевания до момента начала лечения не превышает 4,5 ч и возрастные рамки пациента не выходят за пределы 18—80 лет.

Однако применению тромболитической терапии в клинической практике препятствуют значительное количество ограничений и противопоказаний, а также высокая стоимость. Например, в США тромболитическая терапия при инсульте используется дольше, чем в Европе, и по абсолютному количеству проведенных процедур американские неврологи лидируют в мире. Тем не менее на долю пациентов, пролеченных этим методом, приходится немногим более 4% от общего числа больных инфарктом мозга. В настоящее время в РФ тромболитическая терапия проводится 2,5% пациентам с подтвержденным диагнозом ИИ.

В дополнение к вышеизложенному, в обновленных Клинических рекомендациях по ведению пациентов с ИИ и ТИА, разработанных совместно с Национальной ассоциацией по борьбе с инсультом, Всероссийским обществом неврологов, Ассоциацией нейрохирургов России, Межрегиональной общественной организацией «Объединение нейроанестезиологов и нейрореаниматологов», а также Союзом реабилитологов России в 2015 г. особое внимание уделяется нейропротекции [18]. В текущей редакции выделено два направления: один из механизмов нейропротекции направлен на прерывание быстрых процессов некротической смерти клеток, связанных с деятельностью глутамат-кальциевого каскада. Второе направление нейропротекции — уменьшение выраженности «отдаленных последствий» ишемии — окислительного стресса, избыточного синтеза NO, активации микроглии, дисбаланса цитокинов, иммунных сдвигов, локального воспаления, нарушений микроциркуляции, трофической дисфункции и апоптоза, лежащих в основе отсроченной смерти клеток нервной ткани.

На сегодняшний день общепризнанной программы нейропротекции, доказавшей эффективность в отношении улучшения исхода заболевания, не существует, однако в РФ имеется большой эмпирический опыт применения нейроцитопротекторов при ИИ. Для большинства препаратов этой группы успешно продемонстрирована их безопасность [20, 21]. По ряду нейропротективных препаратов в России проведены рандомизированные многоцентровые плацебо-контролируемые исследования [22—30].

Основные направления фармакологической нейропротекции связаны с восстановлением клеток ишемической полутени и стимуляцией репаративных процессов. Хотя ряд фармакологических средств продемонстрировал обнадеживающие результаты в пилотных исследованиях, результатов высокого класса и уровня доказательности в клинических испытаниях нейропротекторов до сих пор получено не было, что объясняет отсутствие фармакологических нейропротективных средств в обновленных зарубежных клинических рекомендациях. Тем не менее ведущие эксперты признают, что неудачи нейропротективных средств в больших клинических испытаниях имеют объективные причины (позднее начало применения нейропротекторов, включение в исследование большого количества легких или

слишком тяжелых случаев ОНМК, использование выборок с неадекватной рандомизацией и неравномерным распределением признаков).

Некоторые препараты ноотропного действия не рекомендуются к назначению в остром периоде инсульта: согласно тексту рекомендаций, «не рекомендовано применять в остром периоде ИИ препараты, способствующие истощению нейронов или вызывающие синдром обкрадывания». К таким препаратам относятся ноотропы и сосудистые средства (пиррацетам, аминофиллин, пентоксифиллин, ницерголин) [18]. Однако отдельные эксперты полагают, что применение безопасных видов нейропротекции полезнее, чем отказ от нее. Это позволяет российским экспертам более смело рекомендовать ряд нейропротективных средств при ИИ.

Учитывая то обстоятельство, что в настоящих условиях нейропротективная терапия является в известном смысле эмпирической, важно соблюдать условия, при которых нейропротекция будет максимально безопасной и эффективной. Нейропротекция должна хорошо сочетаться с основной терапией, не влиять на эффективность применяемых средств базового и специфического лечения.

В РФ в качестве нейропротективной терапии наиболее часто назначают препараты мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат, ООО «НПК Фармасофт», РФ), актовегин (депротенизированный гемодериват крови телят, РУ: ООО «Такеда Фармасьютикалс», Австрия, производство локализовано в РФ), церебролизин (МНН: нет, РУ: «ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ», Австрия), и цитиколин (МНН: цераксон, РУ: «Феррер Интернациональ С.А.», Испания). Этилметилгидроксипиридина сукцинат, церебролизин и цитиколин входят в действующие стандарты ведения пациентов с ИИ (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29.12.12 №1740н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга»)¹.

Применение корректоров гипоксии показано больным с инсультом любой тяжести и любого характера, поскольку резкое нарастание параметров оксидантного стресса доказано при инсульте любого типа [31–35]. Одним из наиболее эффективных и широко используемых фармакологических энергокорректоров в клинической практике лечения энергодефицита является мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) [15, 18, 32], который был синтезирован в начале 1980-х годов в НИИ Фармакологии РАМН.

Среди известных антиоксидантов мексидол занимает особое положение, поскольку он оказывает влияние на разные звенья свободнорадикальных процессов в биомембранах и внутри клетки и не обладает прооксидантным действием, что при определенных условиях характерно для многих других антиоксидантов. С одной стороны, мексидол ингибирует процессы перекисного окисления липидов, активно реагирует с первичными и гидроксильными радикалами пептидов; снижает повышенный при патологии уровень NO в головном мозге, а с другой — повышает активность антиоксидантных ферментов, в частности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, ответственных за образование и расходование перекисей липидов, а также активных форм кислорода. Наряду с этим мексидол стабилизирует мембранные структуры клеток крови — эритроцитов и тромбоцитов — при их гемолизе и механической травме,

обладает гиполипидемическим действием; снижает в плазме крови уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, улучшает энергетический обмен клетки, активизирует энергосинтезирующую функцию митохондрий.

В рандомизированном двойном слепом мультицентровом плацебо-контролируемом в параллельных группах исследовании (ЭПИКА) [29] оценивалась эффективность и безопасность длительной последовательной терапии мексидолом у пациентов с полушарным ИИ в остром и раннем восстановительном периодах. Терапия мексидолом способствовала достоверному улучшению качества жизни. Подавляющее большинство пациентов в группе мексидола отмечали, что у них не возникает проблем с передвижением, самообслуживанием, выполнением повседневных дел, не испытывали боли и дискомфорта, тревоги и депрессии. При терапии мексидолом было выявлено достоверно более выраженное по сравнению с плацебо улучшение жизнедеятельности, измеренное по модифицированной шкале Рэнкина. Неврологический дефицит на момент окончания терапии был также достоверно ниже в группе мексидола, чем в группе плацебо при тестировании по шкале инсульта Национального института здоровья США. Положительное воздействие терапии мексидолом отмечено и у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом. Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что мексидол в режиме последовательной терапии обладает благоприятным профилем переносимости и безопасности, что позволяет рекомендовать его включение в терапию пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ИИ.

Все вышеперечисленные препараты входят в Клинические рекомендации по ведению пациентов с ТИА и инфарктом мозга [18], действующими в РФ, с разной степенью доказательности, причем церебролизин, благодаря достаточно большому количеству международных рандомизированных клинических исследований, имеет самый высокий уровень доказательности (уровень убедительности В, уровень достоверности 2А). Несмотря на то что актовегин и церебролизин были разработаны в Австрии, где в том числе в настоящее время находятся производственные площадки, а цитиколин — в Испании, эти препараты в силу различных причин практически не назначаются в Европе, не входят в Европейские клинические рекомендации и не одобрены к применению FDA (США).

Таким образом, ведение пациентов с инфарктом мозга имеет свою территориальную специфику, в том числе и странах Азии [36, 37]. Фармакологическая нейропротекция пациентов с инсультом не нашла широкого распространения в других странах, относится к так называемым «российским специфическим препаратам» (Russian Specific Drugs — RSD), однако назначается в РФ на всех этапах оказания медицинской помощи больным с ИИ: догоспитальном, госпитальном и реабилитационном, что закреплено в нормативно-правовой базе — Стандартах и Клинических рекомендациях. К этой же группе RSD относятся препараты-нейропротекторы зарубежных производителей, для которых территория РФ и стран СНГ является основным рынком сбыта. Нейропротекция в РФ является локальной самобытной историей, сформированной эмпирическим опытом многими поколениями специалистов и рандомизированными исследованиями. Необходимо продолжать исследования, подтверждающие эффективность нейропротекторов и их роль в патогенезе развития ишемических поражений головного мозга, формировать доказательную базу с учетом требований доказательной медицины и осо-

¹<https://www.rosminzdrav.ru/documents/8970> (Ссылка активна на 28.07.19).

бенностей механизма действия препаратов с нейропротекторным действием.

В настоящее время в РФ много внимания уделяется стандартизации оказания помощи больным с наиболее распространенными и социально значимыми заболеваниями. В действующей редакции Клинических рекомендаций по ведению пациентов с ТИА и инфарктом мозга (ИИ) в РФ присутствуют как общепризнанные мировым медицинским сообществом методики (реперфузионная терапия, в том числе системный тромболизис), так и раздел метаболической поддержки, обосновывающий фармакологическую нейропротекцию. Нормативно-правовая база оказания помощи больным с инсультом обновляется с позиций

доказательной медицины. С другой стороны, нельзя переоценивать значение доказательной медицины, в основе которой лежат статистические методы, зачастую игнорирующие качественные показатели и допущения, которые могут быть подвергнуты критике. В эпоху «больших данных» метаанализы по типу Кохрейновских в статистическом плане более не представляют собой особо ценный подход к исследованию доказательности терапевтических вмешательств, в том числе и потому, что используют устаревшие и зачастую ошибочные подходы к анализу данных [38].

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гусев Е.И., Коновалов А.Н. *Неврология и нейрохирургия*. Клинические рекомендации. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. Gusev EI, Konovalov AN. *Nevrologiya i neirokhirurgiya*. Klinicheskie rekomendatsii. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.).
2. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р., Ясманова А.Н., Шуккин И.А., Колесникова Т.И. Церебральный инсульт. *Consilium Medicum*. 2014;12:13-17. Gusev EI, Martynov MYu, Kamchatnov PR, Yasamanova AN, Shchukin IA, Kolesnikova TI. Cerebral stroke. *Consilium Medicum*. 2014;12:13-17. (In Russ.).
3. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):46-99. <https://doi.org/10.1161/str.0000000000000163>
4. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, Li H, Meng X, Cui L, Jia J, Dong Q, Xu A, Zeng J, Li Y, Wang Z, Xia H, Johnston SC. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *New England Journal of Medicine*. 2013;369:11-19. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1215340>
5. Wang Y, Pan Y, Zhao X, Li H, Wang D, Johnston S., Liu L, Meng X, Wang A, Wang C, Wang Y. Clopidogrel With Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE) trial: one-year outcomes. *Circulation*. 2015;132(1):40-46. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.014791>
6. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Battenhouse H, Conwit R, Dillon C, Elm J, Lindblad A, Morgenstern L, Poisson SN, Palesch Y. Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) trial: rationale and design. *International Journal of Stroke*. 2013;8(6):479-483. <https://doi.org/10.1111/ijis.12129>
7. Saver JL, Starkman S, Eckstein M, Stratton SJ, Pratt FD, Hamilton S, Conwit R, Liebeskind DS, Sung G, Kramer I, Moreau G, Goldweber R, Sanosian N. Prehospital Use of Magnesium Sulfate as Neuroprotection in Acute Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(6):528-536. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1408827>
8. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457-507. <https://doi.org/10.1159/000131083>
9. European Stroke Initiative: European stroke initiative recommendations for stroke management. European stroke council, european neurological society and european federation of neurological societies. *Cerebrovascular Diseases*. 2000;10(5):335-351. <https://doi.org/10.1159/000016089>
10. Shuaib A, Lees KR, Lyden P, Grotta J, Davalos A, Davis SM, Diener H-C, Ashwood T, Wasiewski WW, Emeribe U. Nxy-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(6):562-571. <https://doi.org/10.1056/nejmoa070240>
11. Muir KW, Lees KR, Ford I, Davis S. Magnesium for acute stroke (intravenous magnesium efficacy in stroke trial): Randomised controlled trial. *The Lancet*. 2004;363(9407):439-445. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)15490-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)15490-1)
12. Guzauskas GF, Boudreau DM, Villa KF, Levine SR, Veenstra DL. The cost-effectiveness of primary stroke centers for acute stroke care. *Stroke*. 2012;43(6):1617-1623. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.111.648238>
13. Kruyt ND, Nederkoorn PJ, Dennis M, Leys D, Ringleb PA, Rudd AG, Vermeulen M, Stam J, Hacke W, Roos YB. Door-to-needle time and the proportion of patients receiving intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke: uniform interpretation and reporting. *Stroke*. 2013;44(11):3249-3253. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.113.001885>
14. Тул Дж.Ф., Гусев Е.И., Гехт А.Б. *Сосудистые заболевания головного мозга*. 6-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. Tul DzhF, Gusev EI, Gekht AB. *Sosudistye zabolevaniya golovnogo mozga*. Perevod s ang. pod redaktsiei, 6 izd. M.: GEOTAR-Media; 2007. (In Russ.).
15. Стаховская Л.В., Котов С.В. *Инсульт*. Руководство для врачей. М.: Издательство МИА; 2018. Stakhovskaya LV, Kotov SV. *Insul't*. Rukovodstvo dlya vrachei. M.: Izdatel'stvo MIA; 2018. (In Russ.).
16. Шамалов Н.А. *Оптимизация реперфузионной терапии у пациентов с ишемическим инсультом*. Дис. ... д-ра мед. наук. М. 2002. Shamalov NA. *Optimizatsia reperfuzionnoy terapii u pacintov s ishemicheskim insultom*. Dis. ... d-ra med. nauk. M. 2002. (In Russ.).
17. *Клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте*. М. 2015. Ссылка активна на 28.07.19. *Klinicheskie rekomendatsii po provedeniyu tromboliticheskoi terapii pri ishemicheskome insulte*. M.; 2015. Accessed July 28, 2019. (In Russ.). <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/472.html>
18. *Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками*. М. 2015. *Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s ishemicheskim insultom i tranzitornymi ishemicheskimi atakami*. M. 2015. Accessed July 28, 2019. (In Russ.). http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/fpk_pps/rv10.pdf
19. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И., Гехт А.Б. *Неврология*. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. Gusev EI, Konovalov AN, Skvortsova VI, Gekht AB. *Nevrologiya*. Natsional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.).
20. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга*. М.: Медицина; 2001. Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemiya golovnogo mozga*. M.: Meditsina; 2001. (In Russ.).
21. Скворцова В.И., Ефремова Н.В., Шамалов Н.А. Церебральная ишемия и нейропротекция. *Качество жизни. Медицина*. 2006;2(13):35-42. Skvortsova VI, Efremova NV, Shamalov NA. Cerebral ischemia and neuroprotection. *The Quality of Life. Meditsina*. 2006;2(13):35-42. (In Russ.).
22. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Ю.Р., Бодухов М.К., Кучук И.В., Гудкова Ю.В., Солдатенкова Т.Д., Кондрашева Т.Т., Калинина Е.В., Кербилов О.Б. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Спецвыпуск «Инсульт»)*. 2006;18:48-54. Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Nartsysov YuR, Bodykhov MK, Kuchuk IV, Gudkova YuV, Soldatenkova TD, Kondrasheva TT, Kalinina EV, Kerbikov OB. Randomized, double blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety mexidol in complex therapy of ischemic stroke in the acute period. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova (Suppl «Insult»)*. 2006;18:48-54. (In Russ.).
23. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Кербилов О.Б. Результаты многоцентрового исследования безопасности и эффектив-

- ности церебролизина у больных с острым ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Спецвыпуск «Инсульт»)*. 2006;16:41-45.
- Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Kerbikov OB. Results of a multicenter study of the safety and efficacy of cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova (Suppl «Insult»)*. 2006;16:41-45. (In Russ.).
24. Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А., Скоромец А.А., Парфенов В.А., Клочева Е.Г., Шоломов И.И., Кухцевич И.И., Золкормяев И.Г., Белоногов М.А. Эффективность нейрометаболического протектора Цитофлавина при инфарктах мозга (многоцентровое рандомизированное исследование). *Врач*. 2006;13:13-23. Fedin AI, Romyantseva SA, Piradov MA, Skoromets AA, Parfenov VA, Klocheva EG, Sholomov II, Kukhtsevich II, Zolkormyaev IG, Belonogov MA. The effectiveness of neurometabolic protector Cytoflavin in cerebral infarctions (multicenter randomized study). *Vrach'*. 2006;13:13-23. (In Russ.).
 25. Чуканова Е.И., Гусев Е.И., Белоусов Д.Ю., Репьев А.П., Белоусов Ю.Б. Результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого клинико-экономического исследования терапии острого периода ишемического инсульта Церебролизином. *Качественная клиническая практика*. 2011;3:14-37. Chukanova EI, Gusev EI, Belousov DYU, Rep'ev AP, Belousov YUB. Results of a multicenter randomized controlled clinical and economic study of the treatment of the acute period of ischemic stroke with Cerebrolysin. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2011;(3):14-37. (In Russ.).
 26. Стаховская Л.В., Мешкова К.С., Дадашева М.Н., Чефранова Ж.Ю., Титова Л.П., Локштанов Т.М., Зеленкина Н.Ю., Алифирова В.М., Пугаченко Н.В., Антухова О.М., Коваленко А.В., Доронин Б.М., Гордиенко Н.Ю., Шеховцова К.В., Салимов К.А., Шамалов Н.А. Многоцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности кортексина в остром и раннем восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2012;37(1):238-244. Stakhovskaya LV, Meshkova KS, Dadasheva MN, Chefranova ZhYu, Titova LP, Lokshtanov TM, Zelenkina NYU, Alifirova VM, Pugachenko NV, Antukhova OM, Kovalenko AV, Doronin BM, Gordienko NYU, Shekhotsova KV, Salimov KA, Shamalov NA. Results of multicenter randomized prospective double-blind placebo-controlled study of the safety and efficacy of cortexin in acute and subacute periods of hemispheric ischemic stroke. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-Medititsinskoi Akademii*. 2012;37(1):238-244 (In Russ.).
 27. Guekht A, Skoog I, Korczyn AD, Zakharov V, Eeg M, Vigonius U. A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Actovegin in Patients with Post-Stroke Cognitive Impairment: ARTEMIDA Study Design. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*. 2013;3(1):459-467. <https://doi.org/10.1159/000357122>
 28. Алифирова В.М., Дадашева М.Н., Доронин Б.М., Коваленко А.В., Локштанова Т.М., Мартынов М.Ю., Мешкова К.С., Салимов К.А., Стаховская Л.В., Чефранова Ж.Ю., Шамалов Н.А. Клиническая эффективность и фармакоэкономические характеристики нейропротекции низкими дозами кортексина в терапии острого ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(4):41-46. Alifirova VM, Dadasheva MN, Doronin BM, Kovalenko AV, Lokshtanova TM, Martynov MYU, Meshkova KS, Salimov KA, Stakhovskaya LV, Chefranova ZhYu, Shamalov NA. Clinical efficacy and pharmacoeconomic characteristics of the neuroprotection with low doses of cortexin in the treatment of acute ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(4):41-46. (In Russ.).
 29. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В., Агафьина А.С., Голиков К.В., Богданов Э.И., Якупова А.А., Рошковская Л.В., Лукиных Л.В., Локштанова Т.М., Повереннова И.Е., Щепанкевич Л.А. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Спецвыпуск «Инсульт»)*. 2017;117(3):55-65. Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, Mel'nikova EV, Agafina AS, Golikov KV, Bogdanov EI, Yakupova AA, Roshkovskaya LV, Lukinykh LV, Lokshtanova TM, Poverennova IE, Shepankevich LA. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal Nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova (Suppl «Insult»)*. 2017;117(3):55-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>
 30. Бельская Г.Н., Крылова Т.Г. Влияние Целлекса на динамику речевых расстройств в остром периоде ишемического инсульта. *Фарматека*. 2015;13:1-4. Bel'skaya GN, Krylova TG. The effect of Cellex on the dynamics of speech disorders in the acute period of ischemic stroke. *Pharmateka*. 2015;13:1-4. (In Russ.).
 31. Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю. Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2000;10:34-38. Suslina ZA, Fedorova TN, Maksimova MYU. Antioxidant therapy for ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2000;10:34-38. (In Russ.).
 32. Луцкий М.А., Ахмадеева Л.П., Сетченкова Н.М., Магжанов Р.В., Абдрашитова Е.В., Булгакова А.З. Анализ эффективности мексидола в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Спецвыпуск «Инсульт»)*. 2010;110(4):57-59. Lutskii MA, Akhmadeeva LR, Setchenkova NM, Magzhanov RV, Abdrashitova EV, Bulgakova AZ. An analysis of mexidol efficacy in the complex treatment of patients with ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova (Spetsvyypusk «Insult'»)*. 2010;110(4):57-59. (In Russ.).
 33. 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 ишемического полушария у пациентов с инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Спецвыпуск «Инсульт»)*. 2013;113(12):55-60. Odinak MM, Yanishevskii SN, Tsygan NV, Golokhvastov SYU, Voznyuk IA, Trufanov AG. The use of succinates for the correction of metabolic disorders in the penumbra in patients with stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova («Spetsvyypusk «Insult'»)*. 2013;113(12):55-60. (In Russ.).
 34. Ижбульдина Г.И. Изменения системы гемостаза и свободнорадикального окисления липидов в остром периоде ишемического инсульта на фоне нейропротективной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Спецвыпуск «Инсульт»)*. 2012;112(3):31-37. Izhbul'dina GI. Changes in the hemostasis system and free-radical lipid oxidation in the acute stage of ischemic stroke in patients on neuroprotection treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova (Spetsvyypusk «Insult'»)*. 2012;112(3):31-37 (In Russ.).
 35. Федин А.И., Евсеев В.Н., Кузнецов О.Р., Румянцева С.А. Антиоксидантная терапия ишемического инсульта. Клинико-электрофизиологические корреляции. *Русский медицинский журнал*. 2009;17(5):2-4. Fedin AI, Evseev VN, Kuznetsov OR, Romyantseva SA. Antioxidant therapy for ischemic stroke. Clinical and electrophysiological correlations. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2009;17(5):2-4 (In Russ.).
 36. Zhang X, Liu X-T, Kang D-Y. Traditional Chinese Patent Medicine for Acute Ischemic Stroke. An Overview of Systematic Reviews Based on the GRADE Approach. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(12):e2986. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002986>
 37. Chiao Y-W, Chen Y-J, Kuo Y-H, Lu C-Y. Traditional Chinese Medical Care and Incidence of Stroke in Elderly Patients Treated with Antidiabetic Medications. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018;15(6):1267. <https://doi.org/10.3390/ijerph15061267>
 38. Торшин И.Ю., Громова О.А., Кобалава Ж.Д. Об ошибках метаанализов сердечно-сосудистых эффектов омега-3 ПНЖК. Часть 1. Фармакологические и клинические аспекты доказательности в эпоху постгеномных исследований, искусственного интеллекта и анализа больших данных. Эффективная фармакотерапия. *Кардиология и ангиология*. 2019;15(1):26-34. Torshin IYu, Gromova OA, Kobalava ZhD. About Errors in Meta-Analyses of Cardiovascular Effects of Omega-3 PUFA. Part 1. Pharmacological and Clinical Aspects of Validity in the Era of Post-Genomic Research, Artificial Intelligence and Big Data Analysis. *Effektivnaya farmakoterapiya. Kardiologiya i Angiologiya*. 2019;15(1):26-34. (In Russ.). <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-9-26-34>

Поступила 06.08.19

Received 06.08.19

Принята к печати 19.08.19

Accepted 19.08.19