

## Современная парадигма рациональной терапии инсультов

С.А. ЖИВОЛУПОВ, Ю.С. БУТАКОВА, И.Н. САМАРЦЕВ

Кафедра нервных болезней Военно-медицинской академии; первичное сосудистое отделение Новодвинской городской больницы, Санкт-Петербург, Россия

В статье на основе результатов многоцентровых клинических исследований и опыте работы ведущих отечественных и зарубежных специалистов изложены актуальные теоретические и практические аспекты терапии и профилактики острых нарушений мозгового кровообращения. Подробно рассмотрена фармакотерапия пациентов с инсультами. Продемонстрирована важность применения нейропротективных препаратов, среди которых особое место занимает мексидол — антигипоксанта с мультимодальным механизмом действия.

**Ключевые слова:** инсульт, терапия, профилактика, нейропротекция, антигипоксанта, мексидол.

## Contemporary paradigm of rational stroke treatment

S.A. ZHIVOLUPOV, YU.S. BUTAKOVA, I.N. SAMARTSEV

Department of nervous diseases of the Military Medical Academy; primary vascular compartment Novodvinsk City Hospital, Saint Petersburg, Russia

Stroke was and remains one of the world's leading medical and social problems. Nowadays we are watching permanent sometimes cardinal changes in view about etiology, pathogenetic mechanisms and therapy of patients with stroke. In this work there have been elucidated contemporary theoretical and practical aspects of stroke treatment and prophylaxis based on the results of multicenter clinical trials and experience of leading foreign and native specialists. Much attention is devoted to the pharmacotherapy of patients with stroke. It is showed that application of neuroprotective drugs is of great importance, among which antihypoxants with pleiotropic action play a crucial role (mexidol).

**Keywords:** stroke, therapy, prophylaxis, neuroprotection, antihypoxants, mexidol.

Современная медицина вплотную подошла к решению вопросов увеличения продолжительности и улучшения качества жизни пациентов. Одними из главных среди них являются профилактика и лечение мозговых инсультов (МИ) — важнейшие медико-социальные проблемы во всех странах мира. В России ежегодно регистрируется около 400 000—450 000 МИ (из них 80—85% ишемические), около 200 000 из которых заканчиваются смертью, а среди выживших пациентов не менее 80% остаются инвалидами [1]. Общепризнано, что МИ развивается, как правило, на фоне хронической ишемии мозга в рамках различных патогенетических форм цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), являясь определенной стадией болезни.

В последнее десятилетие отмечается тенденция к омоложению МИ, так, по данным ВОЗ, в 2010 г. 5,2 млн (31%) МИ пришлось на детей и подростков (младше 20 лет), а также на лиц молодого и среднего возраста (от 20 до 64 лет); растет число немых инсультов (6—28%), причем в 20—30% случаев этиология ишемических инсультов (ИИ) не выявляется (они рассматриваются как криптогенные) [1]. В свя-

зи с этим проблема структуризации и систематизации клинических и экспериментальных исследований по оптимизации терапии МИ приобретает особую актуальность, а унификация рационального лечения пациентов указанного профиля должна осуществляться не столько на эмпирическом опыте, сколько на основе результатов фундаментальных исследований факторов риска развития ЦВЗ и типовых механизмов повреждения нервной ткани в условиях ишемии. Согласно данным ВОЗ, установлено свыше 300 факторов риска, ассоциированных с МИ: модифицируемые (артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз, курение, гиподинамия, ожирение, нерациональная диета, сахарный диабет, стресс, злоупотребление алкоголем), немодифицируемые (возраст, наследственность, национальность, пол) и «новые» факторы (гипергомоцистемия, васкулиты, коагулопатии) [2, 3].

В настоящее время отмечается существенное омоложение АГ и атеросклероза [4]. Кроме того, одной из возможных причин МИ, особенно среди молодых людей, является употребление наркотических веществ, в основном кокаина. Точные патогенети-

ческие механизмы, лежащие в основе МИ на фоне приема кокаина, до настоящего момента не известны. Предполагается целый комплекс взаимодействующих патогенных факторов: вазоспазм, церебральный васкулит, повышение прокоагулянтной активности крови, кардиоэмболия, АГ. При этом, как было установлено, около 75% пациентов, перенесших кокаин-индуцированный МИ, не имели в анамнезе каких-либо факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Генетическая предрасположенность к МИ относится к основным немодифицируемым факторам риска. Однако ассоциативные исследования между определенными генотипами ЦВЗ и заболеваниями труднопроизводимы. В частности, анализ клинических ассоциаций с генами ренин-ангиотензиновой системы, генами NO-синтаз, генами, кодирующими метаболизм липидов, генами запрограммированной клеточной гибели у больных с ИИ дал противоречивые результаты, и лишь немногие из выявленных связей были подтверждены на независимых популяциях [6].

В последние годы большое внимание уделяется изучению гендерных различий в развитии ЦВЗ и МИ. В частности, установлено, что в процентном соотношении у женщин МИ диагностируются значительно чаще, чем у мужчин; во всем мире МИ является 3-й причиной смертности среди женщин и лишь 5-й у мужчин. В основе этого гендерного феномена лежит очевидный факт: женщины отличаются от мужчин по многим физиологическим параметрам (генетические особенности системы свертываемости крови, гормонального статуса, наличие возможности вынашивания и рождения ребенка). По данным аутопсийного материала и результатам нейровизуализационных исследований, у женщин значительно чаще обнаруживаются аневризмы церебральных сосудов (в особенности, задней соединительной артерии), которые, кроме всего прочего, имеют больший риск разрыва по сравнению с таковыми у мужчин. Однако наиболее очевидное гендерное различие выявлено относительно частоты развития у женщин особого клинического варианта инсульта — церебрального венозного тромбоза (ЦВТ). В основе его лежит формирование тромботических масс в венозных синусах головного мозга размером 1 см и более; при этом более 70% всех случаев ЦВТ приходится на женщин, что связано с двумя факторами: использованием оральных контрацептивов и беременностью, особенно при наличии сопутствующей патологии протромботических факторов крови, таких как мутация гена протромбина [7]. Согласно современным международным рекомендациям, при наличии высокого риска развития ЦВТ или после свершившегося ЦВТ показан прием антикоагулянтов в течение минимум 6 мес (целевой уровень международного нормализованного отно-

шения (МНО) 2,0—3,0) [2]. В целом риск развития МИ у женщин, использующих оральные контрацептивы, в 1,4—2 раза выше, чем у женщин, не принимающих их. Кроме того, риск значительно повышается при наличии сопутствующих факторов: АГ, ожирение, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, курение [2]. Однако ведущей причиной развития как ИИ, так и геморрагического инсульта (ГИ) у женщин в период беременности и после родов является повышение артериального давления (АД) [8].

Все вышеуказанные факторы риска инициируют «стартовое» патогенетическое звено ИИ — эндотелиальную дисфункцию и изменение реологических свойств крови, которые лежат в основе тромбообразования. Несмотря на наличие типовых патофизиологических закономерностей, «биологический профиль» острой церебральной ишемии индивидуален и определяется не только патогенными факторами, но и компенсаторными возможностями мозгового кровотока, фоновым состоянием метаболизма мозга и реактивностью нейро-иммуно-эндокринной системы.

Нейропластические и ауторегулирующие церебральный кровоток механизмы мозга в совокупности с гуморальными факторами гомеостаза столь надежны, что в каждый текущий момент могут адекватно обеспечивать энергетические потребности нервной системы и сохранять клиническое благополучие. Но когда наступает истощение этих защитных механизмов или срыв ауторегуляции церебральной гемоперфузии в условиях либо внезапного уменьшения просвета сосуда (тромбоз, эмболия), либо повреждения целостности сосудистой стенки, остро или подостро возникает дестабилизация обменных процессов в мозговой ткани и, как следствие, развивается клиническое событие — инсульт.

В связи с этим в современной неврологии господствует парадигма нейродинамического характера и потенциальной обратимости церебральной ишемии, которая обосновывает необходимость проведения неотложных лечебных мероприятий по восстановлению мозгового кровотока и защите клеток мозга от ишемического поражения. В ее основе лежат подробно изученные основные патофизиологические закономерности повреждения мозговой ткани в «ядерной» зоне и зоне пенумбры при нарушениях церебральной гемодинамики: глутаматная эксайтотоксичность с накоплением внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , повышение синтеза оксида азота и формирование оксидантного стресса, развитие локальной воспалительной реакции, внутримозговые микроциркуляторные нарушения и диашиз, вызывающие некроз и/или апоптоз нейронов и клеток нейроглии [9].

Многообразии факторов риска и патофизиологических механизмов повреждения вещества мозга при МИ способствует формированию различных патогенетических форм МИ, в частности, в настоя-

щее время общепризнанной классификацией подтипов ИИ является классификация TOAST [10]. Выделяют пять патогенетических подтипов ИИ: атеротромбоэмболический, кардиоэмболический, вследствие окклюзии мелкого сосуда (лакунарный), инсульт другой установленной этиологии и инсульт неустановленной этиологии.

В большинстве случаев разграничение патогенетических форм некоторых подтипов ИИ бывает весьма условно; а вследствие размытости диагностических критериев высока частота врачебных ошибок. Поэтому, с одной стороны, категория больных с цереброваскулярной патологией постоянно расширяется, включая пациентов с АГ, разнообразными психосоматическими расстройствами и др. С другой стороны, недооценка вероятности развития МИ у больных с коморбидной патологией способствует актуализации проблемы немых инсультов, которые выявляются при нейровизуализации. Именно это подтверждает доминирующее в научных кругах представление о сосудисто-мозговом патологическом процессе как об определенном континуме: поражение мозга не возникает просто так, без уже сложившихся нейроморфологических изменений, в частности, повреждения сосудистой стенки или снижения активности нейроваскулярной единицы [11].

С учетом всего вышесказанного, очевидно преобладание вторичных механизмов поражения вещества головного мозга при МИ. В связи с этим рациональное лечение больных указанного профиля должно включать воздействия, направленные на лечение основного заболевания, инициировавшего поражение мозговой ткани (атеросклероз, АГ, васкулит и др.); восстановление церебральной гемодинамики (реперфузия), метаболизма нервной ткани (нейропротекция) и коррекцию основных неврологических синдромов (симптоматическая терапия). Подразумевается формирование лечебно-профилактических модулей в соответствии с патогенетической реконструкцией ЦВЗ у конкретного больного [4, 11].

В связи с этим основное направление медикаментозной терапии ГИ в остром периоде, как и в случае ИИ, направлено на предупреждение вторичного повреждения мозговой ткани, обусловленного церебральной гипоперфузией. Взвешенная стратегия рационального ведения пациентов с МИ включает мониторинг уровня АД, температуры тела, показателей электролитного баланса и гликемии крови, а также профилактику тромбоэмболии легочной артерии (введение прямых антикоагулянтов по рекомендации Американской академии неврологии, 2010). Следует отметить, что в случае ГИ возможно развитие вторичных патологических состояний, требующих специфической терапии. Во-первых, у некоторой части больных на 3–5-е сутки заболева-

ния возникает спазм сосудов головного мозга с развитием в 15–20% случаев вторичного ИИ. Для профилактики этого состояния используют блокаторы кальциевых каналов (нимодипин) и парентеральное введение магния сульфата. Во-вторых, у больных с ГИ часто формируется эпилептический синдром, что требует назначения противосудорожных препаратов. В-третьих, возможно острое развитие гидроцефалии, оптимальным способом лечения которой является дренирование желудочков головного мозга с установкой катетера (вентрикулостомия, наружное дренирование) [4, 12].

Основная мишень при лечении пациентов в остром периоде ИИ — гемогипоперфузия в ишемизированной зоне головного мозга. В 1995 г. после многолетних исследований был опубликован доклад Национального института неврологических заболеваний и инсульта, представивший миру результаты лечения ИИ с помощью внутривенного введения тканевого активатора плазминогена (ТАП) [10]. На настоящий момент внутривенное введение ТАП является единственным способом лечения ИИ с доказанной эффективностью, поскольку способствует ранней реканализации у 45–71% больных. Эффективность тромболиза высока в отношении атеротромботического и кардиоэмболического инсультов, составляющих 34 и 22% всех подтипов ИИ. В целом у пациентов, получивших ТАП, возможность благоприятного исхода с минимальным неврологическим дефицитом или его полным отсутствием через 3 мес увеличивается на 30–50% [10].

Кроме этого, для восстановления церебральной гемоперфузии целесообразно осуществлять мониторинг уровня АД и объема циркулирующей крови, поэтому основу терапии по увеличению перфузии головного мозга составляет борьба с АГ. Однако необходимо помнить, что в ишемизированных участках головного мозга происходит нарушение ауторегуляции, поэтому чрезмерное снижение АД будет вызывать понижение перфузионного давления в зоне ИИ и усиливать неврологический дефицит [9].

Экстренно проводимая терапия неразрывно связана с вторичной профилактикой инсульта, которая направлена на предотвращение повторных МИ (общий риск повторного МИ в первые 2 года после перенесенного МИ составляет от 4 до 14% [10]. Стержнем вторичной профилактики инсульта считаются антиагреганты, гипотензивные препараты и статины [13].

По данным метаанализа результатов 287 клинических испытаний, установлено, что прием антиагрегантных средств уменьшает риск серьезных сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, МИ, сосудистая смерть) на 25% у больных, ранее перенесших ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) [15]. При мультиинфарктном состоянии пациентов на фоне множественных кардиоэмболий, ангио-

коагулопатий показан прием антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель или дипиридамол) и антикоагулянтов (при нарушениях ритма сердечной деятельности показан варфарин или непрямые оральные антикоагулянты). При анализе результатов крупных международных многоцентровых исследований установлена относительная эффективность использования ацетилсалициловой кислоты в остром периоде МИ [3]. Антикоагулянты необходимо назначать с осторожностью не раньше 2–14-го дня от дебюта ИИ и после выполнения нейровизуализации для исключения геморрагической трансформации и отека головного мозга [9].

В основе острой церебральной ишемии при атеротромботических инсультах (30–50% от общего числа ИИ) лежат тромботические осложнения атеросклероза, развивающиеся в области относительно молодых атеросклеротических бляшек, наиболее подверженных повреждениям и разрывам. Эффективность антитромботической терапии при данной патологии была доказана многочисленными клиническими исследованиями и систематизированным обзором Antithrombotic Trialists' Collaboration [8]. В ходе метаанализа результатов крупных клинических исследований по изучению эффективности антиагрегантных средств, воздействующих на различные звенья тромбообразования показано, что антиагрегантные препараты обладают в большинстве случаев примерно одинаковым действием. Поэтому за исключением случаев, где показана целесообразность применения варфарина, в основе выбора препарата лежит его безопасность, а также особенности гемостаза у конкретного пациента.

После МИ или ТИА рекомендуется снижать АД с помощью диуретиков и/или ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента с учетом индивидуальной переносимости выбранной терапии (уровень доказательности I) [14].

Третьим компонентом эффективной вторичной профилактики инсульта является снижение уровня холестерина в крови. Прием статинов снижает риск повторного ИИ в среднем на 24% [15]. Вероятно, имеет значение плеiotропное действие статинов — их противовоспалительный эффект, реализующийся в области атеросклеротических бляшек и приводящий к стабилизации последних. В ряде крупных исследований (The Copenhagen City Heart Study, Honolulu Heart Program) была выявлена прямая связь между уровнем холестерина, в особенности липопротеинов низкой плотности и ИИ [2, 16].

При атеротромботическом ИИ пациентам со стенозом более 70% от объема сосуда, наряду с антиагрегантами и антисклеротической терапией (диета, статины), целесообразно оперативное лечение. В 1991 г. были опубликованы данные многоцентрового исследования в США и Канаде по сравнительной оценке эффективности консервативного и опе-

ративного лечения симптомных форм стеноза сонной артерии (более 70%). Были получены убедительные данные о достоверно значимой эффективности оперативного вмешательства [13].

Однако универсальным компонентом комбинированного лечения МИ считается нейропротективная терапия. Это обусловлено тем, что нейропротекторы лишены большинства ограничений, связанных с временным фактором (период терапевтического окна), тяжестью состояния пациентов, и могут быть использованы на всех сроках заболевания. Нейропротекцию условно разделяют на первичную, направленную на прерывание глутамат-кальциевого биохимического каскада (быстрые реакции, разворачивающиеся в первые минуты и часы после МИ и способствующие формированию очагового некроза на фоне острой ишемии мозга), и вторичную, обеспечивающую прерывание отсроченных механизмов клеточной гибели. Нейропротекция как неотъемлемый кластер комбинированной терапии включает применение антиоксидантов, противовоспалительных препаратов, митохондриальную терапию и стимуляцию адаптивной нейропластичности, и создает возможность для решения двух клинических задач: увеличение периода терапевтического окна для проведения активной реперфузии и торможение каскада патологических процессов, инициирующих отсроченную гибель нервных клеток (апоптоз и некроз). Использование средств, влияющих на метаболизм ацетилхолина в головном мозге, патогенетически оправдано и доказано в ряде крупных зарубежных и отечественных исследований. В недавно завершеном исследовании СОЛНЦЕ было продемонстрировано, что на фоне терапии холином альфосцератом восстановление пациентов с МИ происходит в более ранние сроки [17].

Идеальная нейропротективная терапия должна быть направлена на гомеостатический контроль над максимальным числом компонентов ишемического каскада при ИИ, что осуществимо посредством применения некоторых препаратов разнонаправленного действия. К их числу в первую очередь относятся антигипоксанты. Достижением отечественной науки в области создания антиоксидантных лекарств является мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат), по которому в нашей стране накоплен уникальный опыт применения у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга [18]. В соответствии с Федеральным законом от 12.04.10 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» в 2016 г. подтверждена референтность (оригинальность) препарата мексидол (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, раствор для внутривенного и внутримышечного введения). Механизм действия мексидола связан с ингибированием свободно-радикальных про-

цессов и перекисного окисления липидов, способностью стабилизировать биомембраны клеток, активировать энергосинтезирующие функции митохондрий, модулировать рецепторные комплексы и ионные токи, усиливать связывание эндогенных трофических веществ, улучшать синаптическую передачу. В связи с этим нейропротективная терапия с использованием антигипоксантов должна начинаться в пределах терапевтического окна, так как ее проведение в этот период уменьшает вероятность тяжелых неврологических нарушений, удлиняет безопасный период для проведения тромболитической терапии. Опыт применения мексидола при тромболитической терапии в дозе 500 мг в сутки в течение 21 дня позволил уменьшить размеры ишемического очага, увеличить длительность периода терапевтического окна и уменьшить число соматических осложнений. Комбинация тромболитической терапии и мексидола может способствовать предупреждению развития завершеного инфаркта и увеличить положительные исходы по показателям неврологической недостаточности и социальной адаптации [19]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании В.И. Скворцовой и соавт. [20] приведены результаты применения мексидола в комплексной терапии острого периода ИИ, установлена его эффективность при атеротромботическом и кардиоэмболическом вариантах, особенно при раннем (до 6 ч) его назначении за счет оптимизации работы дыхательной цепи митохондрий.

В клиническом исследовании Г.И. Ижбульдиной [14] выявлено, что нейропротективная терапия

59 пациентов со среднетяжелым ИИ привела к повышению выживаемости (ни одного летального исхода); а у пациентов группы с тяжелым ИИ отмечалось более быстрое уменьшение неврологического дефицита, особенно заметное улучшение речи, ранняя активизация — на 4—5-е сутки от дебюта заболевания.

Таким образом, переплетение этиологических факторов, вызывающих прогрессирование ЦВЗ и развитие МИ, делает задачу дифференциальной диагностики их патогенетических форм крайне сложной. Конструирование модулей рациональной терапии пациентов с МИ напрямую связано с современными представлениями о механизмах повреждающего действия острой церебральной ишемии, а иерархия встающих перед врачом задач и целей терапии определяется типом и тяжестью МИ, а также стадией заболевания. Очередность решения задач определяется тем, что каждая из них имеет конкретную временную конфигурацию. Так, если восстановление церебральной гемодинамики (реперфузия) ограничивается 3—6 ч (терапевтическое окно), то нейропротекция не имеет столь жесткого временного ограничения. Лечение сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, АГ, тромбозы, врожденные пороки сердца и др.) не должно осуществляться без учета стадии и формы ЦВЗ. Современная интерпретация патогенеза МИ требует обязательного назначения пациентам антигипоксантов и холинэргических (антихолинэстеразных) средств длительными курсами для увеличения устойчивости миоцитов и нейронов к гипоксии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А. *Первичная профилактика инсульта*. М.: Медицина; 2006.
2. Schnohr P, Lange P, Scharling H, Jensen JS. Long-term physical activity in leisure time and mortality from coronary heart disease, stroke, respiratory diseases, and cancer. The Copenhagen City Heart Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13(2):73-179. <http://dx.doi.org/10.1097/01.hjr.0000198923.80555.b7>
3. Wolff T, Miller T, Ko S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009;150:405-410. doi:10.7326/0003-4819-150-6-200903170-00009
4. Meseguer E, Lavallée PC, Mazighi M, Labreuche J, Cabrejo L, Olivet J-M, Abboud H, Slaoui T, Lapergue B, Guidoux C, Klein IF, Touboul P-J, Amarenco P. Yield of systematic transcranial doppler in patients with transient ischemic attack. *Ann Neurol.* 2010;68(9):17. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.21921>
5. Bhattacharya P, Taraman S, Shankar L, Chaturvedi S, Madhavan R. Clinical profiles, complications, and disability in cocaine-related ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011;20(5):443-449. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.02.017>
6. Скворцова В.И., Лимборская С.А., Сломинский П.А., Кольцова Е.А., Кондратьева Е.А. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных с ишемической болезнью головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2001;3:21-27.
7. Goldstein LB. Novel platelet antiagregants and the changing landscape of stroke prevention. *The Lancet Neurology.* 2011;10(8):678-680. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(11\)70151-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(11)70151-x)
8. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Brit Med J.* 2002;324:71-86. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71>
9. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга*. М.: Медицина; 2001.
10. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Оксидантный стресс и основные направления нейропротекции при нарушениях мозгового кровообращения. *Неврологический журнал.* 2007;4:1-5.
11. Касаткин Д.С. Нейроваскулярная единица как точка приложения действия некоторых вазоактивных и нейропротективных препаратов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(10):103-108.
12. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PAStroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995;333:1581-1587. doi: 10.1056/NEJM199512143332401
13. Bhattacharya P, Taraman S, Shankar L, Chaturvedi S, Madhavan R. Clinical profiles, complications, and disability in cocaine-related ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011;20(5):443-449. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.02.017>

14. 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 (приложение «Инсульт»)*. 2012;3(2):31-37.
15. Ford ES, Li C, Pearson WS, Zhao G, Mokdad AH. Trends in hypercholesterolemia, treatment and control among United States adults. *Int J Cardiol*. 2010;140:226-235. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.11.033>
16. Yano K, Reed DM, Kagan A. Coronary heart disease, hypertension and stroke among Japanese-American men in Hawaii: the Honolulu Heart Program. *Hawaii Med J*. 1985;297:300-312.
17. Камчатнов П.Р., Абусуева Б.А., Евзельман М.А., Есин Р.Г., Кольяк Е.В., Новикова Л.Б., Приказчиков С.В., Рябов А.Г., Умарова Х.Я., Бойко А.Н. Эффективность церетона при остром ишемическом инсульте (результаты исследования СОЛНЦЕ). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (приложение «Инсульт»)*. 2012;3:10-14.
18. Одинак М.М., Янишевский С.Н., Цыган Н.В., Голохвастов С.Ю., Вознюк И.А., Труфанов А.Г. Применение сукцинатов для коррекции метаболических нарушений в зоне ишемической полутени у пациентов с инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (приложение «Инсульт»)*. 2013;12: 55-60.
19. Чефранова Ж.Ю., Макотрова Т.А., Удачин В.А., Колединцева Е.В. Оценка эффективности применения мексидола в сочетании с тромболитической терапией у больных с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;4:49-52.
20. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р., Бодыхов М.К., Кичук И.В., Гудкова Ю.В., Солдатенкова Т.Д., Кондрашова Т.Т., Калинин Е.В., Новичкова М.Д., Кербиков 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 (приложение «Инсульт»)*. 2006;18:47-54.