

Транзиторные ишемические атаки: современный взгляд на актуальную проблему

Л.А.Гераскина, А.В.Фонякин

Научный центр неврологии РАМН, Москва

В статье представлена современная стратегия диагностики и лечения пациентов с транзиторными ишемическими атаками (ТИА). Обсуждаются вопросы терминологии и нового определения ТИА. Рассматриваются результаты исследований, доказавших эффективность раннего агрессивного лечения, включая ангиохирургическое вмешательство, для предупреждения развития необратимого поражения мозга у пациентов с ТИА.

Ключевые слова: транзиторные ишемические атаки, инсульт, диагностика, лечение.

Transient ischemic attacks: a modern view on an actual problem

L.A.Geraskina, A.V.Fonyakin

Current strategy for diagnosis and treatment of transient ischemic attacks are presented. Terminological and new definition issues are considered. Results of trials that prove efficacy of early aggressive treatment including angiostomy for prevention of irreversible brain damage are discussed.

Keywords: fluoroquinolones, moxifloxacin, antibacterial activity.

Ежегодно в мире инсульт развивается примерно у 15 млн человек, из них более 5 млн умирают, а еще около 5 млн навсегда остаются зависимыми от посторонней помощи [1]. В отношении распространенности транзиторных ишемических атак (ТИА) в большинстве стран точных данных нет. По некоторым оценкам, каждый год в США их переносят до 5 млн взрослых лиц, причем многие ТИА остаются не диагностированными [2]. Многочисленные когортные исследования в США и других странах мира демонстрировали различную заболеваемость ТИА, которая варьировала от 0,37 до 1,1 на 1000 человек в год. Подобно инсультам, риск ТИА значительно увеличивается с возрастом. По данным Cardiovascular Health Study (1993), распространенность ТИА составляла 2,7% среди мужчин 65–69 лет и 1,6% среди женщин того же возраста, а у лиц 75–79 лет она увеличивалась до 3,6% и 4,1% у мужчин и женщин соответственно. В британском исследовании [3] заболеваемость ТИА среди лиц старше 85 лет достигла 6,41 на 1000. При этом у лиц, перенесших инсульт, ТИА в анамнезе отмечаются в довольно значительном числе случаев – от 7 до 40%. Полагают, что столь большой разброс объясняется рядом факторов, в том числе различными критериями диагностики ТИА в разных исследованиях.

ТИА как эпизод внезапно появляющегося и кратковременного неврологического дефицита долгое время считали «доброкачественной» патологией. К сожалению, и в настоящее время немало пациентов и врачей общей практики недостаточно понимают природу и значение ТИА. Сегодня доказано, что ТИА являются столь же неотложным патологическим состоянием, как и ишемический инсульт. Основу обоих состояний составляет ишемия вследствие несоответствия между потребностями мозга в кровоснабжении и реальным кровообращением. Именно единство патогенеза объясняет высокий риск рецидива нарушения мозгового кровообращения после ТИА. Показано, что от 10 до 15% всех лиц с ТИА в течение 3 мес переносят инсульт, причем от четверти до половины этого количества пациентов – в первые 48 ч после ТИА. В то же время после развития инсульта риск повторного инсульта в первые 3 мес составляет приблизительно 4–8%. Кроме того, ТИА увеличивает риск и других сердечно-сосудистых осложнений, в том числе инфаркта миокарда, а также сосудистой смерти.

Учитывая прогноз больных после ТИА, эксперты Европейской организации по борьбе с инсультом (European Stroke Organisation, ESO) подвергли существенному пересмотру тактику ведения таких больных. При этом ТИА рассматривается как один из важнейших независимых факторов риска ишемического инсульта и смерти, особенно в первые месяцы [4].

Определение ТИА

С 60-х годов прошлого столетия в клинической практике традиционно использовалось определение ТИА, в котором в качестве основного критерия отграничения от ишемического инсульта принимался временной показатель. ТИА рассматривали как внезапно развивающийся неврологический дефицит предположительно сосудистого происхождения, продолжающийся не более 24 ч. Это «правило 24 часов» получило отражение и в определении Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1988 г., согласно которому диагноз ТИА следовало устанавливать в случае быстро развивающихся клинических симптомов очагового или диффузного поражения мозга, возникающих без очевидных внесосудистых причин и продолжающихся менее 24 ч. В 2002 г. G.W. Albers и соавт. предложили модифицировать это определение так, что акцент внимания смещался с критериев времени развития и разрешения симптоматики на факт формирования патологических ишемических изменений ткани мозга: «ТИА – это кратковременный эпизод неврологической дисфункции, обусловленный очаговой мозговой или ретинальной ишемией, проявляющийся клинической симптоматикой обычно на протяжении менее чем 1 ч и не имеющий признаков инфаркта мозга» [5]. Предпосылкой новой трактовки стал тот факт, что, согласно современным доказательным данным, у основной части пациентов с ТИА (не менее чем у 60%) симптоматика разрешается в течение первого же часа и очень редко продолжается до 24 ч. Только у 14% пациентов с ТИА симптомы разрешаются через 6 ч или более. Менее чем у 1 из 6 пациентов, у которых симптомы ишемии головного мозга продолжают более 1 ч, они исчезают в течение суток [6]. Более того, у абсолютного большинства больных в таком случае при нейровизуализации выявляются признаки инфаркта мозга. Поэтому новое определение приветствовалось многими специалистами и успело войти в практику, а также использовалось в

ряде крупных клинических исследований (WARSS, RESPECT, PROfESS, CLOSURE 1).

Необходимо отметить, что к настоящему времени не получено убедительных доказательств, подтверждающих рациональность использования тех или иных временных критериев для диагностики ТИА. По данным S.C.Jonston и соавт. [2], симптоматика ТИА, продолжающаяся более даже 10 мин, является значительным фактором риска развития инсульта в ближайшие часы. В любом случае ключевым критерием, разграничивающим ТИА и инсульт, является наличие инфарктных изменений в ишемизированной зоне, а они далеко не всегда коррелируют с выраженностью, длительностью и постоянством симптоматики. Нейровизуализационные методы обследования позволяют обнаружить инфаркт мозга во многих ситуациях, когда по клинической симптоматике подозревается ТИА. По данным АНА/ASA, такая ошибка имеет место в 30–50% всех случаев диагностики ТИА в соответствии с критериями «старого» определения. Поэтому многие эксперты предлагают в определении ТИА вообще отказаться от использования критерия времени, а обращать внимание лишь на особенности поражения тканей – преходящая ишемия без развития инфаркта [7]. Это мнение обосновывается тем, что, по сути, единственным значимым различием между ТИА и инсультом является развитие инфаркта – необратимого поражения ткани мозга или сетчатки глаза. Использовать «правило 24 часов», как и указание на типичность исчезновения симптоматики ТИА в течение 1 часа, в рутинной практике нерационально – пациенты с нарушениями мозгового или ретинального кровообращения должны обследоваться и лечиться согласно единому алгоритму острых цереброваскулярных расстройств вне зависимости от того, как давно возникли эти нарушения. Причем, чем раньше начинается диагностика и лечение, тем лучше прогноз как при инсульте, так и при ТИА.

В настоящее время в клинической практике используют «классическое» и «новое» определение ТИА. Классическое определение ТИА основывается на временном интервале сохранения неврологической симптоматики не более 24 часов, который выбран для простоты применения, в первую очередь, в эпидемиологических целях. Новое определение ТИА с учетом отсутствия надежных клинических способов для разграничения обратимой и необратимой церебральной ишемии отдает приоритет визуализации органических изменений мозга в противовес критерию времени. Другими словами, только объективное подтверждение наличия или отсутствия инфарктных изменений ткани мозга или сетчатки глаза дает основание своевременно и четко разграничить ТИА и инсульт (аналогично дифференциации стенокардии и инфаркта миокарда). Это необходимо как для корректной терапии инсульта в самые короткие сроки, так и для активной профилактики инсульта в случае ТИА. Преходящее нарушение мозгового или ретинального кровообращения является практически такой же цереброваскулярной катастрофой, как инсульт, со столь же неблагоприятными последствиями, отражением тяжести которых является высокий ранний риск развития инсульта и смерти пациента.

Вместе с тем новое определение ТИА имеет определенные недостатки и остается предметом продолжающейся дискуссии [7]. Во-первых, его внедрение требует оснащения стационара диагностической аппаратурой и потому пока не может полноценно использоваться во многих регионах, прежде всего в



Универсальный антигипоксанта и антиоксиданта, применяющийся в комплексной терапии различных неврологических и метаболических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, ЧМТ, энцефалопатии различного генеза):**

1000-2000 мг внутривенно капельно 10-14 дней, далее по 400-800 мг внутривенно (до 5 мл в/м) 10 дней, затем по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 4-6 недель

- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия, в том числе диабетическая полиневропатия:**

400-2000 мг внутривенно капельно (до 5 мл в/м) 10-20 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 4-6 недель

- **Заживление ран (трофические язвы, синдром диабетической стопы, пролежни, обморожения):**

800-2000 мг внутривенно капельно (до 5 мл в/м) 10-20 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 4-6 недель

Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов заболевания

развивающихся странах мира. Кроме того, принимая новое определение ТИА, специалисты должны осознавать, что с этих пор результаты многих клинических исследований, в которых ТИА и инсульты диагностировались в соответствии с прежними критериями, будут несравнимы (по крайней мере, напрямую) с новой доказательной базой. Это существенно ограничит возможности сопоставления результатов старых и новых исследований, в ряде случаев сделает невозможным проведение метаанализов и систематических обзоров без накопления большого количества новых доказательных данных. Тем не менее, это не должно само по себе служить препятствием к внедрению нового определения ТИА, поскольку пересмотр терминологии будет способствовать повышению точности диагностики, что гораздо важнее для современной медицины. Впрочем, в некоторых ситуациях даже нейровизуализационное обследование не позволяет обнаружить инфаркт мозга (особенно, если он небольшой) и корректно разграничить ТИА и инсульт. В таких случаях фактор времени действительно будет играть решающую роль в диагностике инсульта. Но для большинства пациентов определение ТИА, основанное на визуализации ишемических церебральных изменений, т.е. объективных доказательствах наличия или отсутствия инфаркта, будет оптимальным решением в выборе стратегии последующего ведения.

Диагностика причин ТИА

В связи с высоким риском развития инсульта пациентам с ТИА необходимо оказывать столь же неотложную диагностическую и терапевтическую помощь, как и при состоявшемся инсульте. При своевременном принятии мер в первые часы и сутки после ТИА эффективность активной профилактики цереброваскулярной катастрофы особенно высока.

Согласно новой стратегии АНА/ААА (2009), все пациенты с ТИА должны подвергнуться нейровизуализационному обследованию в течение первых 24 ч от появления первых симптомов [7]. В соответствии с этим требованием всех лиц, перенесших ТИА не позже чем 72 ч назад, целесообразно госпитализировать в отделение для лечения острых нарушений мозгового кровообращения, учитывая высокий риск развития инсульта в ближайшие часы.

Другим обоснованием госпитализации пациентов с ТИА является необходимость нейровизуализации. Визуализирующие методы обследования позволяют:

- 1) подтвердить наличие или отсутствие необратимых изменений мозговой ткани (инфаркта мозга);
- 2) исключить неишемические причины заболевания;
- 3) определить механизм развития ишемии (атеротромбоз крупного сосуда, кардиоэмболия, лакунарное поражение мелких артерий) и соответственно избрать наиболее рациональную тактику лечения;
- 4) оценить степень риска и прогноз.

Предпочтительным методом нейровизуализации для диагностики ТИА и дифференциальной диагностики с инсультом эксперты считают магнитно-резонансную томографию (МРТ), особенно в диффузионно-взвешенном режиме, который обеспечивает наиболее раннюю оценку ишемических повреждений головного мозга. Если МРТ недоступна, рекомендуется рентгеновская компьютерная томография.

Обязательным компонентом диагностики больно-

тельно внутрисосудов. Это позволит уточнить механизм развития церебральной ишемии и в случае выявления окклюзирующего каротидного поражения выполнить хирургическое вмешательство, профилактическая эффективность которого наиболее высока в первые недели после ТИА.

Кроме того, как можно скорее должна быть выполнена электрокардиография. При подозрении на кардиогенную причину нарушения мозгового кровообращения целесообразна эхокардиография – как минимум трансторакальная, по возможности и трансэзофагеальная. В случае неизвестного происхождения ишемии, особенно у лиц старшего возраста, необходимо холтеровское мониторирование с целью верификации пароксизмальной мерцательной аритмии.

Обязательным является также исследование крови: общий и биохимический анализ, коагулограмма, липидный профиль. Это позволит исключить состояния, которые могут имитировать ТИА (например, гипогликемия), либо диагностировать заболевание крови – причину внутрисосудистого тромбоза (например, истинная полицитемия). Кроме того, уточнение наличия и выраженности важнейших факторов сердечно-сосудистого риска (включая дислипидемию, гипергликемию) необходимо для рациональной профилактики инсульта.

Подходы к терапии ТИА

Целью лечения пациентов с ТИА является предупреждение последующих ТИА и ишемического инсульта. Лечение состоит в коррекции патологии, вызвавшей ТИА, и контроле модифицируемых факторов риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, дислипидемия, кардиальные нарушения). Пациенты с выраженным (70% и выше) атеросклеротическим стенозом сонной артерии должны быть направлены к сосудистому хирургу для проведения каротидной эндартерэктомии. Снижение абсолютного пятилетнего совокупного риска инсульта или смерти после выполнения каротидной эндартерэктомии в первую неделю после ТИА по сравнению с консервативной терапией является максимальным и составляет 18,5% [8]. Отсроченное выполнение операции в интервале от 4 до 12 нед и спустя 12 нед значительно уменьшает эффективность вмешательства до уровня значений абсолютного риска 5,5% и 0,8% соответственно. При фибрилляции предсердий как постоянной, так и пароксизмальной формах, остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST, митральном стенозе, протезированных клапанах сердца среди антитромботических средств препаратами выбора являются антикоагулянты. Для быстрее достижения результата терапию можно начинать с прямых антикоагулянтов с переходом на антагонисты витамина К (варфарин). У пациентов с некардиоэмболическим инсультом препаратами выбора являются тромбоцитарные антиагреганты – ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел, тиклопидин, дипиридамола медленного высвобождения (МВ) в комбинации с АСК. При атеротромботических нарушениях необходимо максимально раннее назначение статинов в субмаксимальных дозах.

В пользу незамедлительного «агрессивного» комбинированного лечения пациентов с ТИА свидетельствуют результаты проспективного исследования EXPRESS [9]. Исследование стартовало в начале 2000-х годов и состояло из двух фаз. При выполнении 1-й фазы в течение 30 мес было обследовано 307 пациентов с ТИА или малым инсультом, госпитали-

зированных в клинику спустя 3 (интерквартильный размах 2–5) дня после развития неврологических симптомов. Всем пациентам проводилась антигипертензивная терапия. При этом антигипертензивная терапия в течение 1-го месяца заключалась в назначении АСК (300 мг нагрузочная доза, далее 75 мг/сут), а также клопидогрела (300 мг нагрузочная доза, далее 75 мг/сут) при высоком риске инсульта по шкале ABCD [10]. В последующем рекомендовался прием дипиридамола MB 400 мг плюс АСК 50 мг/сут. 62% больных была назначена антигипертензивная терапия (периндоприл 4 мг в сочетании с индапамидом 1,25 мг), 65% – статины (симвастатин 40 мг). В первые 30 дней от начала церебрального нарушения только 2 (12%) из 17 пациентов выполнена каротидная эндартерэктомия. В последующие 90 дней наблюдения регистрировались случаи повторных нарушений мозгового кровообращения, инфаркта миокарда или смерти.

После завершения 1-й фазы была начата 2-я фаза исследования, во время которой также в течение 30 мес включено еще 280 больных, перенесших ТИА или малый инсульт. Основное отличие 2 фазы заключалось в немедленной госпитализации спустя 1 (0–3) день ($p < 0,0001$ по сравнению с 1-й фазой) и более раннем назначении антигипертензивной, гиполипидемической и антигипертензивной терапии ($p < 0,0001$ по сравнению с 1-й фазой). Препаратами выбора оставались те же средства, однако число больных, которым проводилось антигипертензивное и гиполипидемическое лечение, было достоверно выше. Каротидная эндартерэктомия проведена 10 (67%) из 15 больных в первые 30 дней от начала церебрального нарушения, при этом в первые 6 дней вмешательство выполнено у 6 (40%) пациентов. Дальнейшее наблюдение проводилось по той же схеме. В результате сопоставительного анализа показано, что риск первого и повторного инсульта был значительно выше у пациентов в 1-й фазе исследования и составил 10,3% против 2,1% для 2-й фазы исследования ($p < 0,0001$). Суммарный риск нефатального инсульта, инфаркта миокарда или смерти также был значительно выше в 1-й фазе по сравнению со 2-й фазой (11,9% против 3,6%, $p = 0,0002$) [9].

Представленные результаты убедительно демонстрируют, что urgentное обследование, незамедлительное начало комплексной консервативной терапии и безотлагательное хирургическое вмешательство может снизить риск раннего повторного инсульта после ТИА или малого инсульта на 80%, а также наполовину уменьшить общее число повторных инсультов.

Вопросы нейропротекции при ТИА

Стратегия лечения ишемического инсульта наряду с реперфузией, направленной на восстановление кровотока в очаге ишемии, включает и осуществление нейропротекции, основной целью которой является поддержание жизнеспособности мозговой ткани для последующего восстановления нарушенных церебральных функций. Теоретической предпосылкой использования различных цитопротекторов служит установленная последовательность патологических событий (так называемый «ишемический каскад»), в результате которой развивается необратимое поражение – инфаркт мозга [11]. С другой стороны, реперфузионные мозговые изменения, т.е. протекающие в условиях восстановленного кровотока, сопряжены с теми же механизмами. Другими словами, даже в случае спонтанного восстановления кровотока, что наблюдается при ТИА, утрата нейро-

нов представляется реальной проблемой. Клиническим подтверждением такой ситуации может служить развитие диффузной неврологической симптоматики у больных с «безынсультным» течением хронического цереброваскулярного заболевания, в анамнезе которых можно обнаружить указания на кратковременные эпизоды нарушений чувствительности, координации, нечеткости речи и т.п. В связи с этим вопросы использования цитопротекторов при ТИА приобретают актуальность, и наиболее перспективными являются средства, способные блокировать как наиболее ранние, так и отсроченные реакции, приводящие к гибели нейронов.

Одним из основных механизмов повреждения клеток служит оксидативный стресс. Ишемия оказывает повреждающее действие на антиоксидантные системы, приводя к образованию активных форм кислорода. Эти процессы инициируют глутаматную эксайтотоксичность, накопление ионов кальция, некроз и апоптоз клеток головного мозга [11, 12]. Оксидативный стресс реализуется как в условиях недостатка, так и избытка кислорода, и развивается уже в первые часы ишемии, а спонтанная или индуцированная реперфузия вызывает вторую волну церебрального повреждения. Поэтому в существующей клинической практике наиболее востребованными средствами с нейропротективными свойствами остаются антиоксиданты и антигипоксиканты. Другое перспективное направление – разработка препаратов, нормализующих функции митохондрий и энергообеспечение клетки. Еще одна возможность нейропротекции связана с предотвращением либо уменьшением токсического действия глутамата, выделяемого в межклеточное пространство.

С учетом нерешенности основных проблем защиты нервных клеток при разнообразных заболеваниях мозга в последние годы особое внимание привлекают препараты пептидной природы – универсальные регуляторы клеточных функций в тканях организма. Одним из таких трофических пептидов с поливалентным, комплексным потенциалом является Актовегин. Целесообразность использования препарата в терапии острых нарушений мозгового кровообращения связана с такими механизмами действия, как улучшение в условиях ишемии соотношений глутамата, Ca^{2+} и аденозина с оптимизацией режима кровотока и устранением постперфузионных синдромов, а также поддержание нейрогуморальной регуляции, обеспеченной сохранением баланса микроциркуляторной вазодилатации и вазоконстрикции за счет улучшения энергообмена в эндотелии сосудов. Изучение эффективности актовегина (целесообразно использовать 10–20% инфузионный раствор актовегина до 250–500 мл в сутки), в том числе у пациентов с тяжелым течением заболевания, показало, что применение препарата в ранние сроки (до 6 ч) после развития инсульта позволило в 2 раза уменьшить летальность по сравнению с более поздним его назначением (более 1 сут) [13–15]. Результаты этих исследований, а также вероятная польза применения актовегина с патофизиологической точки зрения позволили авторам рекомендовать использование препарата в остром периоде инсульта.

В настоящее время общепринятых схем лечения с целью нейропротекции не существует. Хотя проведенные ранее исследования продемонстрировали противоречивые результаты на разных этапах выполнения, мнение экспертов склоняется в пользу продолжения испытаний, признавая, в конечном

итоге, перспективность и целесообразность такого поиска [16].

Таким образом, ТИА представляет собой неотложное состояние, которое является маркером высокого риска раннего инсульта. Обратимость нарушений при ТИА предоставляет возможность диагностировать причину острого нарушения мозгового кровообращения и предотвратить развитие тяжелых органических изменений мозга. Основными принципами врачебной тактики при ТИА являются экстренная госпитализация и обследование больного, многокомпонентная консервативная терапия с использованием антитромботических, антигипертензивных, гиполипидемических препаратов и антиоксидантов. При наличии показаний к проведению каротидной эндартерэктомии операция должна выполняться как можно раньше – в пределах первой недели после ТИА. Неотложная тактика позволяет реально уменьшить риск инсульта, предупредить смерть или инвалидность пациента, и этот шанс нужно максимально использовать.

Литература

1. Mackay J., Mensah G.A. The atlas of heart disease and stroke. Geneva: WHO, 2004.
2. Jonston S.C., Fayad P.B., Gorelick P.B. et al. Prevalence and knowledge of transient ischemic attack among US adults. *Neurology*. 2003; 60: 1429–1434.
3. Rothwell P.M., Coull A.J., Giles M.F. et al., for the Oxford Vascular Study. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2004; 363: 1925–1933.
4. 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.
5. Albers G.W., Caplan L.R., Easton J.D. et al. Transient ischemic attack: proposal for a new definition. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1713–1716.
6. Jonson S.C. Transient ischemic attack: clinical practice. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1687–1692.
7. Easton J.D., Saver J.L., Albers G.W. et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. *Stroke*. 2009; 40: 2276–93.
8. Rothwell P.M., Eliasziw M., Gutnikov S.A. et al. Analysis of pooled data from the randomized controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*. 2003; 361: 107–116.
9. Rothwell P.M., Giles M.F., Chandratheva A. et al. Effect of urgent treatment of transient ischemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet*. 2007; 370: 1432–1442.
10. Rothwell P.M., Giles M.F., Flossmann E. et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischemic attack. *Lancet*. 2005; 366: 29–36.
11. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
12. Пирадов М.А., Румянцева С.А. Нейропротективная терапия в ангионеврологии. *Российский медицинский журнал*. 2005; 13: 980–983.
13. Скоромец А.А., Ковальчук В.В. Анализ эффективности различных лекарственных препаратов в лечении инсультов. Сб. научно-практических статей «Актовегин в неврологии». М., 2002; 152–64.
14. Федин А.И., Румянцева С.А. Антиоксидантная терапия нарушений мозгового кровообращения. *Лечение нервных болезней*. 2001; 2: 7–12.
15. Федин А.И., Румянцева С.А. Принципы антигипоксической терапии у больных с инсультом. Интенсивная терапия ишемического инсульта. Руководство для врачей. М.: 2004; 160–251.
16. Adams H.P.Jr., del Zoppo G., Alberts M.J. et al. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007; 38: 1655–1711.