

Larry B. Goldstein

Лекарственная терапия для профилактики инсульта, 1701

Антиагрегантные препараты, 1701
 Антикоагулянтные препараты, 1702
 Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, 1703
 Антигипертензивные препараты, 1705

Лечение острого ишемического инсульта, 1705

Внутривенное введение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена, 1705
 Эндovasкулярная терапия, 1706
 Другие методы лечения инсульта, 1708
 Инсульт после проведения чрескожных коронарных вмешательств и тромболитической терапии, 1709

Литература, 1709

причина смерти [1]. Через 6 мес у 25% выживших после инсульта в возрасте > 65 лет сохраняются выраженные функциональные нарушения. Частота инсультов среди представителей малых этнических групп существенно различается, > 60% летальных исходов инсульта наступают у женщин. Пожилой возраст служит основным фактором риска инсульта, но ≈ 30% инсультов наблюдаются у лиц < 65 лет, даже у детей (!). Несмотря на то что многие ФР инсульта совпадают с ФР заболеваний сердца и периферических артерий (концепция суммарного риска), важно понимать, что инсульт — это совокупность гетерогенных состояний, характеризующихся различными патофизиологическими процессами, и что специфические подходы к лечению могут иметь эффекты и риски, отличающиеся от таковых при других ССЗ. Эта глава сфокусирована на подходах к профилактике и лечению инсульта, особенно важных для кардиологов. American Stroke Association и American Heart Association разработали подробные, основанные на данных доказательной медицины рекомендации по первичной профилактике ишемического инсульта [2], профилактике ишемического инсульта у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе [3] и лечению пациентов с ишемическим инсультом в раннем периоде [4, 5].

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТА

Примерно 70% инсультов являются первым СССоб у пациента, что обуславливает огромную значимость первичной профилактики [1]. Профилактика повторных инсультов также чрезвычайно важна, т.к. у 15% выживших после первого инсульта второй инсульт происходит в течение 1 года, а у 30% — в течение 5 лет. Ближайшее время после инсульта связано с самым высоким уровнем рецидивов. Риск ишемического инсульта в течение 90 сут после ТИА (это состояние часто не диагностируется, его определяют как короткий эпизод неврологической дисфункции, вызванной очаговым поражением головного мозга или ишемией сетчатки, при этом клинические симптомы сохраняются менее 1 час, а при проведении нейровизуализирующих обследований признаки инфаркта мозга отсутствуют) составляет 10,5% (максимальный риск — в первую неделю) [3]. Эффективность и риски одних и тех же вмешательств, применяемых с целью первичной и вторичной профилактики инсульта, могут отличаться.

Антиагрегантные препараты

Первичная профилактика

Применение антиагрегантов для первичной профилактики инсульта необходимо рассматривать в контексте суммарного риска развития СССоб и инсульта у пациента. Данных о снижении риска инсульта под влиянием антиагрегантов у лиц с низким риском СССоб нет [2].

У лиц с риском развития коронарных событий 6–10% в течение 10 лет эффективность аспирина, применяемого с целью первичной профилактики, в отношении снижения риска СССоб превышает ассоциированный риск кровотечений, однако отсутствуют доказательства того, что у этих пациентов (в основном мужчин) снижается риск инсульта, поэтому аспирин не рекомендован для первичной профилактики инсульта [2]. Хотя в исследовании Women's Health Study прием аспирина (100 мг через день) не сопровождался снижением частоты первичной конечной точки (нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или смерть от ССЗ), тем не менее зафиксировано снижение риска инсульта на 17%, сопровождавшееся увеличением риска кровотечений (см. также главу 45) [6]. Это снижение наблюдалось преимущественно у женщин с повышенным риском инсульта из-за наличия других ФР (например, АГ, СД). Таким образом, аспирин может быть показан женщинам с настолько высоким риском инсульта, чтобы оправдывать ассоциированный с аспирином риск кровотечений [2]. Снижение риска первого инсульта не доказано ни для одного из существующих антиагрегантов.

Вторичная профилактика

У пациентов с ишемическим инсультом, за исключением кардиоэмболического, аспирин (наименьшая эффективная доза по сравнению с плацебо составляет 50 мг/сут) снижает риск повторного инсульта на ≈ 18% [3]. Дипиридамол замедленного высвобождения (200 мг 2 раза в день) снижает риск повторного инсульта, вызванного очаговой ишемией головного мозга или ишемией сетчатки в той же степени, что и аспирин; при комбинировании этих двух препаратов степень снижения риска увеличивалась (≈ 37%) [3, 7]. В США существует фиксированная комбинация аспирина плюс дипиридамол замедленного высвобождения (25 мг аспирина плюс 200 мг дипиридамола), которую принимают 2 раза в день. Кар-

1702 диологов часто беспокоит вероятность повышения риска ишемии миокарда под воздействием дигпиридамола, однако в клинических исследованиях этот факт не подтвердился. Кардиологов также волнует, что дневная доза аспирина (50 мг/сут), которая эффективна при вторичной профилактике инсульта, ниже дозы, показанной для профилактики заболеваний сердца. В этом случае к фиксированной комбинации аспирин плюс дигпиридамол можно добавить небольшую дозу аспирина (например, 81 мг/сут) [7].

У пациентов с наличием в анамнезе ИМ, инсульта или ЗПА с клиническими симптомами монотерапия клопидогрелом снижала комбинированный риск ИМ, инсульта и смерти от ССЗ на 8,7% по сравнению с лечением аспирином [3]. В настоящее время нет доказательств того, что у пациентов с инсультом в анамнезе клопидогрел достоверно снижает частоту повторного инсульта (этот вывод сделан на основании субгруппового анализа недостаточной мощности) [3]. У пациентов с ССЗ (включая инсульт) в анамнезе или множественными ФР комбинированная терапия аспирином и клопидогрелом достоверно не снижала комбинированную конечную точку, включающую ИМ, инсульт и смерть от ССЗ, по сравнению с монотерапией аспирином [8]. При изучении эффективности этой комбинации в исследовании с участием только больных с инсультом в анамнезе показано достоверное увеличение частоты кровотечений без существенного снижения риска ишемического инсульта [9]. Таким образом, применение комбинации аспирина и клопидогрела и монотерапии клопидогрелом с целью профилактики инсульта у лиц с инсультом в анамнезе или высоким риском нецелесообразно [3].

Антикоагулянтные препараты

Первичная профилактика

Применение длительной антикоагулянтной терапии с целью снижения риска первого кардиоэмболического осложнения у пациентов с высоким риском, обусловленным такими причинами, как протезированные клапаны сердца, ФП и КМП, детально проанализировано в [главах 25, 35, 62, 82](#).

Вторичная профилактика

Данные об эффективности применения антикоагулянтных препаратов для профилактики повторных инсультов у пациентов без ФП или других кардиальных источников высокого риска противоречивы или свидетельствуют о том, что эффективность не оправдывает риска кровотечений, ассоциированных с применением варфарина.

В исследовании WARSS (Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study) сравнили эффективность варфарина (МНО 2–3) и аспирина (325 мг/сут) у пациентов с некардиоэмболическим инсультом [10]. Применение аспирина ассоциировалось с его недостоверным преимуществом: частота повторных инсультов и смерти на фоне приема аспирина — 16%, на фоне приема варфарина — 17,8% ($p = 0,25$) (рис. 58–1). Учитывая высокие затраты на терапию варфарином и мониторинг, связанный с его применением, нет оснований заменять аспирин на варфарин для вторичной профилактики инсульта.

В исследовании WARSS при post-hoc анализе изучили проблему резистентности к аспирину. Термин «резистентность» применяют для описания: (1) отсутствия определяемого антиагрегантного эффекта аспирина; (2) пациентов с рецидивирующими ишемическими событиями, например инсультом, на фоне применения

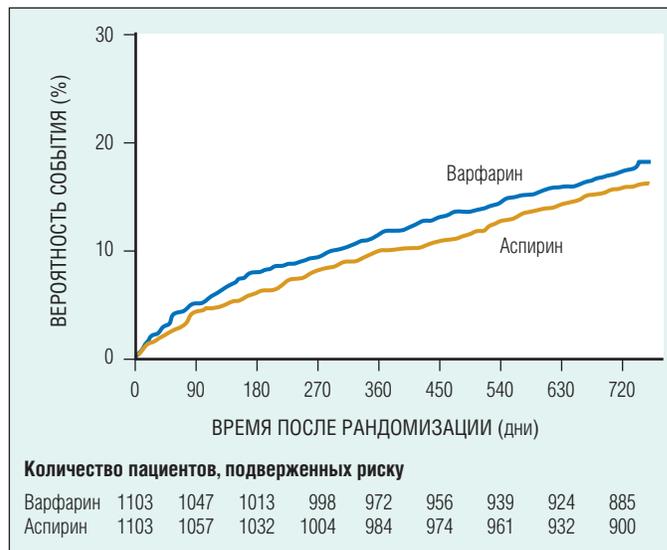


Рис. 58–1 Анализ Kaplan–Meier времени развития повторного ишемического инсульта или наступления летального исхода в зависимости от принимаемого препарата [Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al: A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. N Engl J Med 345:1444, 2001].

аспирина. В исследовании WARSS использовали вторую трактовку. Среди пациентов, рандомизированных в группу аспирина, у которых в течение периода наблюдения произошел повторный инсульт и которые принимали аспирин до рандомизации (т.е. резистентных к аспирину), частота рецидивирующего инсульта составила 31,8% по сравнению с 16,9% у тех пациентов, которые были рандомизированы в группу аспирина, но не принимали аспирин до рандомизации. Таким образом, у пациентов с резистентностью к аспирину частота повторных инсультов оказалась выше. Среди пациентов, резистентных к аспирину и рандомизированных в группу варфарина, частота повторных инсультов составила 29%. На основании данных исследования WARSS можно сделать вывод, что у пациентов с резистентностью к аспирину применение варфарина нецелесообразно, несмотря на высокую частоту повторных инсультов на фоне приема аспирина. Данные о том, что у пациентов с резистентностью к аспирину эффективен какой-либо другой антитромбоцитарный препарат, отсутствуют.

Результаты ретроспективного анализа свидетельствуют, что у пациентов со стенозирующей окклюзией крупных сосудов головного мозга, сопровождающейся клиническими симптомами, варфарин эффективнее аспирина [11]. Эта гипотеза изучена в исследовании WASID (Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease), в котором сравнили варфарин (МНО 2–3) и аспирин (1300 мг/сут) [12]. В исследуемых группах частота повторного инсульта, кровоизлияний в мозг и смерти от ССЗ, исключая инсульт, не различалась (в группе варфарина — 22%, в группе аспирина — 21%, $p = 0,83$), однако на фоне применения варфарина зафиксировали увеличение частоты массивных кровотечений по сравнению с аспирином (8,3% vs 3,2%, $p = 0,01$). Итак, из-за отсутствия преимуществ варфарина по эффективности и частоте кровотечений назначение его пациентам со стенозирующей окклюзией крупных сосудов головного мозга в целом нецелесообразно. При неэффективности лекарственной терапии этим пациентам показаны ангиопластика и стентирование, но проспективных рандомизированных исследований по сравнению эф-

фективности инвазивных подходов и лекарственной терапии до сих пор не проведено.

У молодых пациентов с криптогенным инсультом часто обнаруживают открытое овальное окно (ООО) с аневризмой межпредсердной перегородки (МПП) или без нее, однако оптимальная лекарственная терапия для вторичной профилактики инсульта у этой категории пациентов не определена. В настоящее время проводят рандомизированные исследования по сравнению потенциальных преимуществ эндоваскулярного закрытия ООО и лекарственной терапии. Неопределенность подходов к лечению частично обусловлена тем, что неясна связь между наличием ООО (большим или малым, с аневризмой МПП или без нее) и риском повторного инсульта и смерти. В систематическом обзоре 129 публикаций результатов исследований, соответствующих 4 минимальным критериям качества, показано, что при сравнении с пациентами без ООО не наблюдается достоверных различий частоты повторных инсультов и смерти у пациентов с любым вариантом ООО (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,62–1,44), с малым ООО (ОШ 1,23; 95% ДИ 0,76–2), большим ООО (ОШ 0,59; 95% ДИ 0,28–1,24) или сочетанием ООО с аневризмой МПП (ОШ 2,10; 95% ДИ 0,86–5,06) [13]. Эти результаты совпадают с данными исследования PICSS (PFO in Cryptogenic Stroke Study), в котором у пациентов с ООО и без ООО получена практически одинаковая частота повторного инсульта [14]. У пациентов с ООО не проводили рандомизированных исследований сравнения эффективности вторичной профилактики антитромбоцитарными препаратами и антикоагулянтами, а в исследовании PICSS частота повторного инсульта или смерти на фоне применения аспирина или варфарина у лиц с ООО и без ООО была практически одинаковой.

Различные врожденные (например, дефицит белка C, белка S или антитромбина III; мутации генов фактора V Leiden и протромбина G20210A) и приобретенные (например, антикоагулянтные, антикардиолипидные или антифосфолипидные антитела при системных заболеваниях) коагулопатии чаще ассоциированы с венозными, а не с артериальными тромбозами (см. главу 82) [3]. Несмотря на то что есть четкие примеры ассоциации этих патологических состояний с ишемическим инсультом, особенно у детей и лиц молодого возраста, наличие причинно-следственной связи пока не доказано. Например, в одной из частей исследования WARSS — исследовании APASS (Antiphospholipid Antibody Stroke Study) у 41% из 1770 участников обнаружили ≥ 1 варианта антифосфолипидных антител [15]. У лиц с антифосфолипидными антителами частота повторных тромбоэмболических событий оказалась несколько выше, чем у пациентов без этих антител, однако у пациентов с антифосфолипидными антителами на фоне лечения варфарином частота событий была такой же, как и при применении аспирина. Варфарин целесообразно назначать пациентам с венозной тромбоэмболией, развившейся на фоне коагулопатии, или пациентам с инсультом либо ТИА с другими признаками антифосфолипидного синдрома (окклюзия вен и артерий в нескольких органах, невынашивание плода и сетчатая мраморная кожа). Поскольку коагулопатии (особенно генетические формы, перечисленные ранее) часто осложняются венозными тромбозами, при развитии у таких пациентов криптогенного инсульта необходим срочный поиск источников потенциальной парадоксальной эмболии. Информативность МРТ таза и нижних конечностей выше, чем уль-

тразвуковой доплерографии, поэтому у пациентов с подозрением на парадоксальную эмболию необходимо проводить именно МРТ [16]. Пациентам с инсультом и повышением уровней только одного антифосфолипидного антитела целесообразно назначить аспирин [3].

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

Первичная профилактика

Роль статинов в профилактике и лечении пациентов с КБС или повышенным риском КБС детально проанализирована в главах 42, 45. Лечение таких пациентов статинами ассоциировано не только со снижением частоты осложнений со стороны сердца, но и с уменьшением риска первого инсульта. В метаанализе результатов 26 исследований показано, что применение статинов у пациентов с КБС или высоким риском ее развития приводит к снижению риска инсульта на 21% (рис. 58–2) [17]. На каждое снижение ХС ЛНП на 10% относительный риск инсульта снижается на 13% (рис. 58–3) [17]. В отдельных исследованиях показано снижение риска первого инсульта на фоне лечения статинами пациентов с СД [18, 19], АГ [20] и пациентов пожилого возраста [21].

Вторичная профилактика

Если эффективность статинов в отношении снижения риска первого инсульта у пациентов с КБС и высоким риском развития КБС не вызывает сомнения вследствие большого количества исследований, то исследований эффективности применения статинов с целью снижения риска повторного инсульта до последнего времени практически не было. В исследовании HPS включили 3280 пациентов с инсультом в анамнезе (в т.ч. 1820 с инсультом и без КБС в анамнезе), которых рандомизировали в группы приема статинов или плацебо [22]. У пациентов с инсультом в анамнезе применение статинов привело к снижению частоты основных СССоб на 20% (ИМ, инсульт, реваскуляризация или смерть от ССЗ), но не снизило риск повторного инсульта (развившегося у 10,5% из группы плацебо и у 10,4% пациентов, получавших статины). Отсутствие воздействия на частоту повторных инсультов может иметь несколько объяснений, однако наиболее важной причиной может быть то, что пациентов рандомизировали в исследование в среднем через 4 года после первого инсульта. Большинство повторных инсультов развивается в течение первых нескольких лет, поэтому у пациентов, рандомизированных в HPS, был относительно низкий риск повторных инсультов.

В исследовании SPARCL (Stroke Prevention with Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) в группы статинов в высокой дозе и плацебо рандомизировали 4700 пациентов с некардиоэмболическим инсультом или ТИА в анамнезе (≤ 6 мес назад) и с КБС или без КБС; первичной конечной точкой исследования являлся первый фатальный или нефатальный инсульт [23]. У пациентов, рандомизированных в группу статинов, наблюдали снижение относительного риска фатального или нефатального инсульта на 16% (post-hoc анализ показал, что, несмотря на небольшое увеличение риска кровоизлияний в мозг, снижение частоты инсульта было достоверным), а также снижение относительного риска основных коронарных событий на 35%. Таким образом, с учетом данных предыдущих исследований результаты исследований SPARCL подтверждают, что применение высоких доз статинов может снизить риск повторного инсульта или ТИА



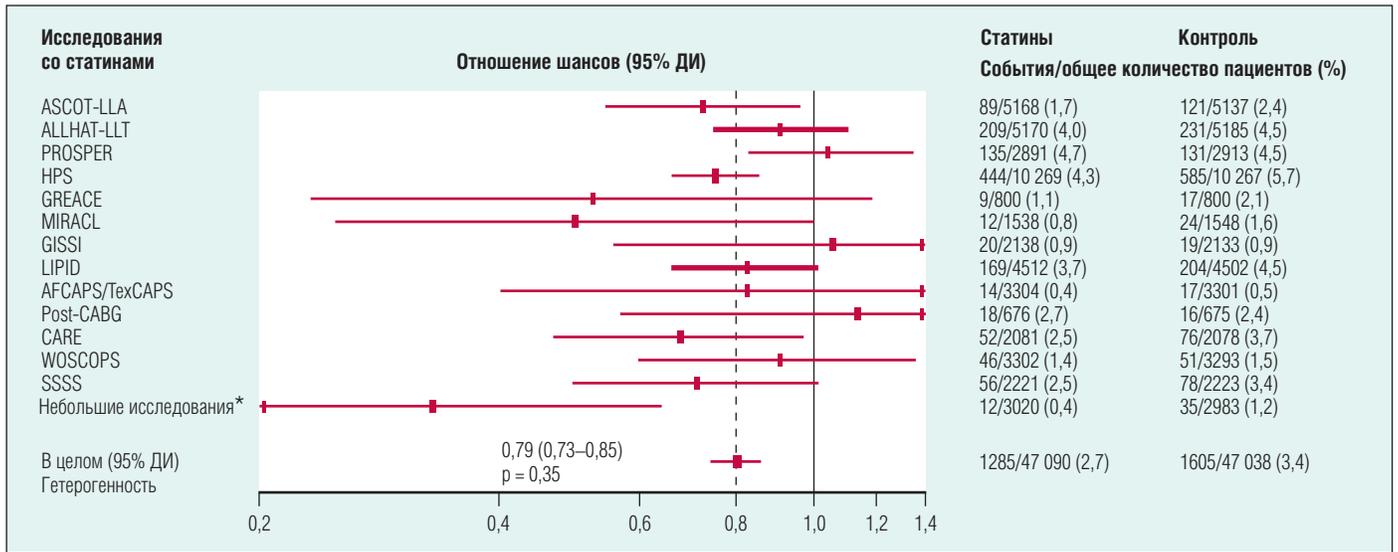


Рис. 58–2 Отношение шансов развития всех типов инсультов в клинических исследованиях статинов. AFCAPS/TexCAPS — Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; ALLHAT-LLT — Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial-Lipid Lowering Trial; ASCOT-LLA — Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm; CARE — Cholesterol and Recurrent Events; GISSI — Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico; GREACE — Greek Atorvastatin and Coronary-Heart Disease Evaluation; HPS — Heart Protection Study; LIPID — Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease; MIRACL — Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering; PostCABG — Post-Coronary Artery Bypass Graft Trial; PROSPER — Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk; SSSS — Scandinavian Simvastatin Survival Study; WOSCOPS — West of Scotland Coronary Prevention Study; ДИ — доверительный интервал [Amarencu P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul PJ: Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: Systematic review and up-to-date meta-analysis. Stroke 35:2902, 2004].

* Обобщенные отношения шансов у всех пациентов с инсультами в небольших исследованиях рассчитаны методом Mantel-Haenszel: ACAPS (Asymptomatic Carotid Artery Progression Study); CARE (Cholesterol and Recurrent Events); GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico); HTAS (HDL-Atherosclerosis Treatment Study); KAPS (Kuopio Atherosclerosis Prevention Study); L-CAD (Lipid-Coronary Artery Disease); LRT (Lovastatin Restenosis Trial); MARS (Monitored Atherosclerosis Regression Study); PLAC (Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries); PMNSG (Pravastatin Multinational Study Group); PostCABG (Post-Coronary Artery Bypass Graft Trial); REGRESS (Regression Growth Evaluation Statin Study); SCAT (Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial).

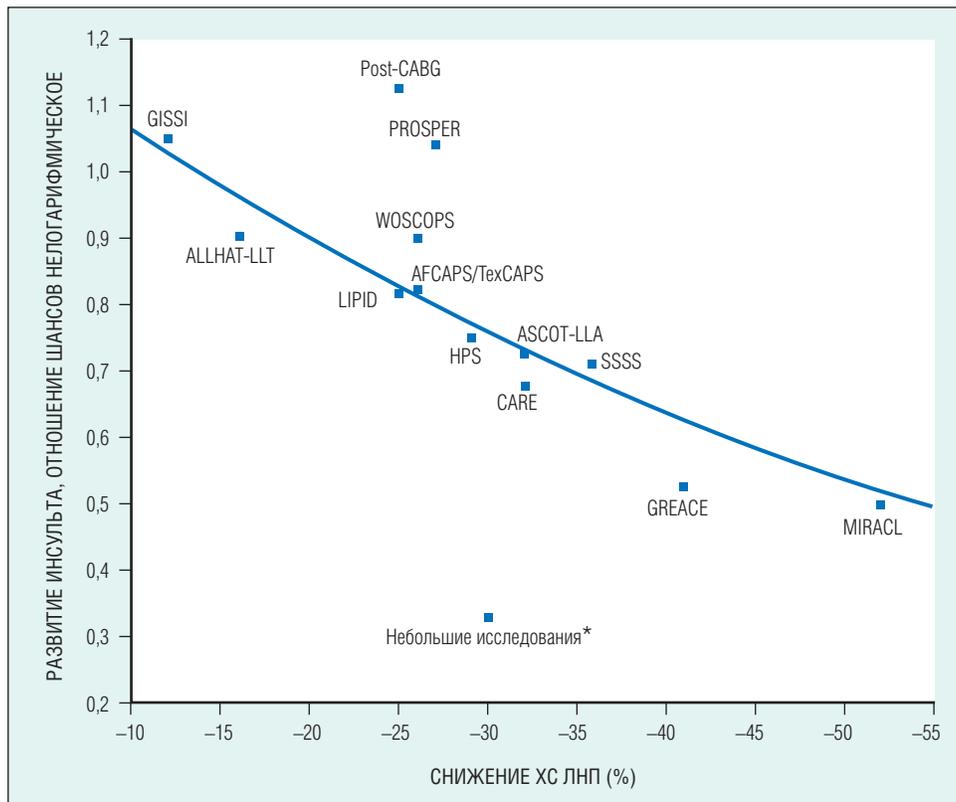


Рис. 58–3 Ассоциация между отношением шансов развития инсульта и снижением ХС ЛНП. Нисходящая линия построена с учетом различий отношений шансов. AFCAPS/TexCAPS — Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; ALLHAT-LLT — Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial-Lipid Lowering Trial; ASCOT-LLA — Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm; CARE — Cholesterol and Recurrent Events; GISSI — Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico; GREACE — Greek Atorvastatin and Coronary-Heart Disease Evaluation; HPS — Heart Protection Study; LIPID — Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease; MIRACL — Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering; PostCABG — Post-Coronary Artery Bypass Graft Trial; PROSPER — Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk; SSSS — Scandinavian Simvastatin Survival Study; WOSCOPS — West of Scotland Coronary Prevention Study; ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности [Amarencu P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul PJ: Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: Systematic review and up-to-date meta-analysis. Stroke 35:2902, 2004]. * Комбинированные данные небольших исследований, соответствующие размеру исследования.

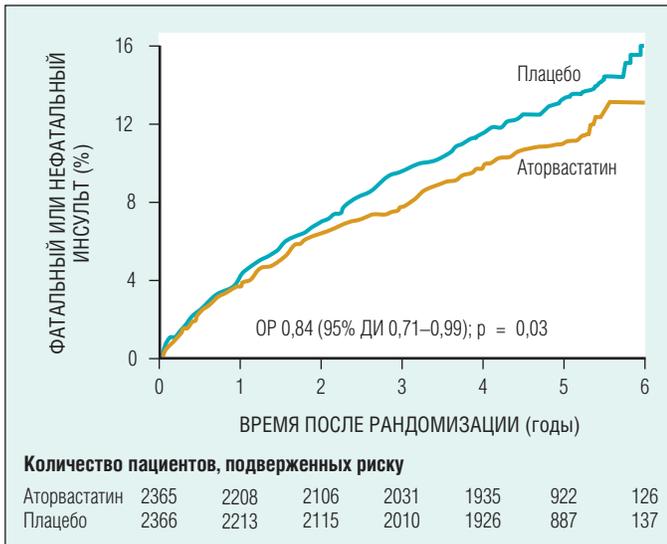


Рис. 58–4 Кривые Kaplan–Meier развития инсульта или ТИА. Данные проанализированы в соответствии с результатами рандомизации с коррекцией показателей первого фатального или нефатального инсульта либо ТИА в зависимости от региона, исходного события, времени с момента исходного события, пола и возраста. ДИ — доверительный интервал; ОР — отношение рисков [Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A III, et al: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 355:549, 2006].

(рис. 58–4). Результаты исследования позволяют предположить, что некардиоэмболический инсульт можно рассматривать как эквивалент КБС. Кроме того, у лиц без КБС на момент рандомизации наблюдали значительное снижение частоты коронарных осложнений.

Антигипертензивные препараты

Первичная профилактика

АГ является одним из самых значимых корригируемых ФР как ишемического, так и геморрагического инсульта. В JNC-7 содержатся исчерпывающие, основанные на данных доказательной медицины рекомендации по классификации и лечению АГ, воспроизведенные в рекомендациях American Stroke Association Primary Prevention [2, 24]. В обоих документах указано, что выбор АГТ следует проводить индивидуально, однако достижение целевых уровней АД более важно, чем выбор конкретного АГП. В метаанализе рандомизированных контролируемых исследований ($n > 73\,500$), в которых сравнивали АГП с плацебо или отсутствием лечения и в которых зафиксировано ≈ 2900 инсультов, показано сходное снижение риска инсульта на фоне применения ИАПФ (28%), β -АБ или диуретиков (35%) и антагонистов кальция (39%) при условии понижения АД на 5/2, 13/6 и 10/5 мм рт. ст. соответственно (рис. 58–5) [25].

Вторичная профилактика

Очень мало данных об эффективности снижения АД в качестве метода вторичной профилактики у лиц с инсультом или ТИА в анамнезе. В систематический обзор по оценке связи между снижением АД и вторичной профилактикой инсульта и других СССоб включены 7 исследований с общей выборкой 15 527 пациентов с ишемическим инсультом, ТИА или кровоизлиянием в мозг, которых рандомизировали в течение от 3 нед до 14 мес после соответствующего события и наблюдали 2–5 лет [26]. Применение АГП ассоциировалось с достоверным снижением частоты всех повторных инсультов (24%), не-

фатальных повторных инсультов (21%), ИМ (21%), всех СССоб (21%) (рис. 58–6). Сведения об относительных преимуществах различных классов АГП при вторичной профилактике инсульта практически отсутствуют. В приведенном ранее метаанализе показано, что снижение частоты повторного инсульта наблюдалось на фоне лечения диуретиком (32%) и комбинацией диуретик плюс ИАПФ (45%), а применение β -АБ и монотерапии ИАПФ не сопровождалось снижением частоты повторного инсульта [26]. Общее снижение частоты инсульта и всех СССоб определялось степенью снижения АД.

Также не ясно, имеют ли ИАПФ какие-либо специфические преимущества в отношении снижения риска повторного инсульта. В исследовании HOPE сравнили эффекты ИАПФ и плацебо у 1013 пациентов с высоким риском, обусловленным инсультом или ТИА в анамнезе, и получили снижение риска инсульта, ИМ или смерти от ССЗ на 24% [3]. Этот эффект авторы исследования не связали с относительно небольшим снижением АД, однако это несоответствие могло быть обусловлено временем измерения АД по отношению к времени приема препарата. В субисследовании с амбулаторным мониторингом АД обнаружено существенное снижение АД: на 10/4 мм рт. ст. в течение 24 час и на 17/8 мм рт. ст. в ночное время. Основной целью исследования PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) являлась оценка эффективности АГТ ИАПФ в группе из 6105 пациентов с инсультом или ТИА в предшествующие 5 лет [3]. Стратифицированную рандомизацию осуществляли в группы монотерапии (ИАПФ) и комбинированной терапии (ИАПФ плюс диуретик индапамид), причем рандомизировали как пациентов с АГ (САД > 160 мм рт. ст. или ДАД > 90 мм рт. ст.), так и лиц с нормальным АД. На фоне комбинированной терапии (снижение АД на $\approx 12/5$ мм рт. ст.) наблюдали снижение риска повторного инсульта на 43% и уменьшение риска основных СССоб на 40%, причем этот эффект зафиксирован как у пациентов с АГ, так и у лиц с нормальным АД. Однако монотерапия каким-либо АГП оказалась неэффективной. Таким образом, выбор АГТ для конкретного пациента должен определяться его особенностями и наличием сопутствующих заболеваний.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Как и при ОКС, ключевым фактором эффективности лечения пациентов с острым ишемическим инсультом служит время. Инсульт — это гетерогенная группа состояний с разнообразными этиологическими причинами и потенциальными патофизиологическими механизмами, поэтому рациональный выбор подходов к вторичной профилактике очень важен. Разнообразие патофизиологических механизмов обуславливает появление симптомов, которые у пациентов с инсультом могут привести к ошибочному диагнозу. Однако непосредственно после появления ишемических симптомов основной целью обследования является определение того, может ли пациент быть кандидатом на реперфузионную терапию.

Внутривенное введение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена

В настоящее время в/в введение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (РТАП) является един-



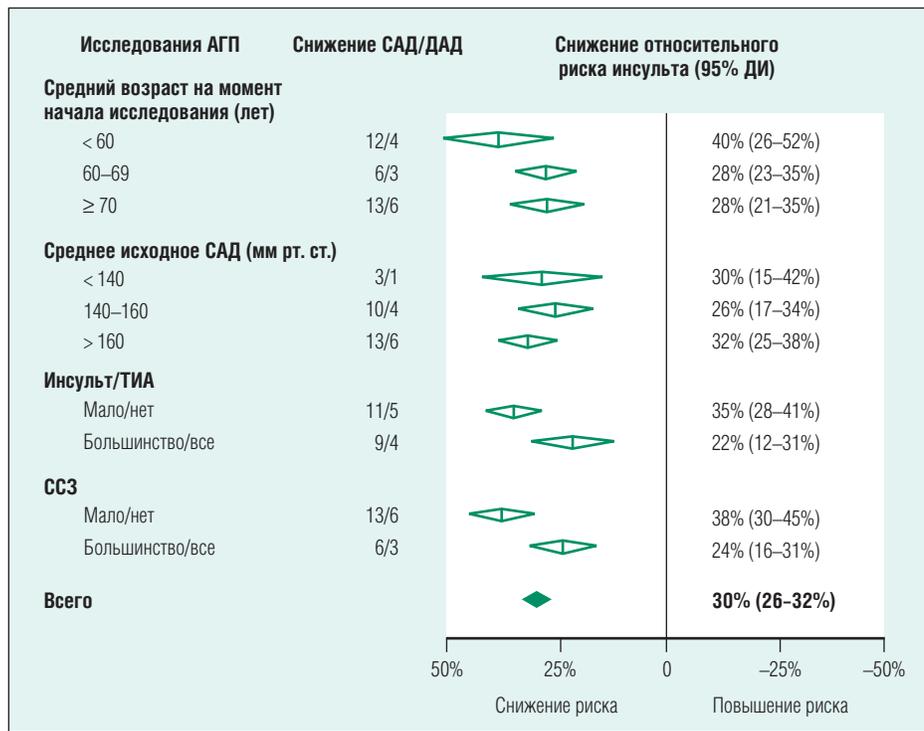


Рис. 58–5 Рандомизированные контролируемые исследования, в которых антигипертензивные препараты (АГП) сравнивали с плацебо (или отсутствием лечения) по подгруппам. В метаанализе исследований АГП выполнена стратификация на подгруппы в зависимости от возраста пациентов, исходного уровня систолического артериального давления (САД) и наличия или отсутствия в анамнезе инсульта/транзиторной ишемической атаки (ТИА) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Ромбы — обобщенный эффект и 95% ДИ. Закрашенный ромб — общий относительный риск и 95% ДИ по всем исследованиям. ДАД — диастолическое артериальное давление; ДИ — доверительный интервал [Lawes CM, Bennett DA, Feigin FL, Rodgers A: Blood pressure and stroke: An overview of published reviews. *Stroke* 35:1024, 2004].

ственным инвазивным способом лечения острого ишемического инсульта, одобренным FDA. Цель лечения — лизис тромба мозговой артерии. По данным наиболее значимого рандомизированного клинического исследования, выполненного NIH, этот вид терапии ассоциирован с увеличением доли пациентов без признаков функциональных нарушений через 3 мес в абсолютных значениях на 13% (в относительных — на 32%) [5]. Причем эффективность одинаковая как у пациентов с ишемическим инсультом, обусловленным поражением мелких пенетрирующих артерий, так и у пациентов с окклюзией крупных мозговых артерий. В/в введение РТАП ассоциировано с увеличением риска кровоизлияний (риск кровоизлияний в мозг составляет 6,4% по сравнению с 0,6% на фоне введения плацебо, а риск фатальных кровоизлияний 2,9% по сравнению с 0,3% в группе плацебо), однако общий эффект вмешательства оправдывает этот риск. Препарат необходимо ввести в течение 3 час после возникновения симптомов, соответственно, пациент должен прибыть в клинику не позднее чем через 2 час после появления симптоматики, чтобы провести все необходимые обследования (включая КТ головного мозга для исключения кровоизлияний и других противопоказаний). Чем раньше выполнено вмешательство в пределах этих 3 час, тем выше вероятность благоприятного исхода [27].

Для того чтобы снизить риск осложнений, необходимо тщательно отбирать пациентов и жестко следовать протоколу выполнения процедуры (табл. 58–1) [5]. Совершенство системы оказания медицинской помощи при инсульте требует быстрого выполнения всех необхо-

димых клинических обследований, минимизирования отсрочек проведения вмешательства, своевременного назначения других видов терапии, ассоциированных с улучшением исходов, и проведения рациональной вторичной профилактики [28].

У 30% пациентов после в/в тромболитика может развиваться ранняя реокклюзия артерии [5]. Результаты одного исследования позволяют предположить, что лизису тромба способствует одновременное воздействие ультразвуком, продуцируемым при транскраниальной ультразвуковой доплерографии, которая также позволяет мониторировать растворение тромба [29]. В настоящее время эффективность этого подхода изучается в проспективном исследовании.

Эндоваскулярная терапия

Эндоваскулярный подход к реперфузии в остром периоде с введением катетера теоретически имеет преимущества непосредственной визуализации тромба и прямого доступа по сравнению с системным введением тромболитиков, а также обладает возможностью механического разрушения тромба. Однако к настоящему времени

не проведено рандомизированных исследований прямого сравнения эндоваскулярной терапии и в/в введения РТАП. Эндоваскулярную терапию можно проводить только в центрах с возможностью немедленного поступления пациентов к специалистам по нейрососудистым вмешательствам; эта терапия нецелесообразна при дистальной окклюзии артерий, а для достижения реперфузии может потребоваться больше времени (что обусловлено необходимостью создания доступа и временем, затрачиваемым на проведение катетера).

Выполнено всего одно рандомизированное проспективное клиническое исследование, в котором сравнили внутриартериальный тромболитизис с лекарственной терапией [5]. В исследовании оценили эффективность применения внутриартериального тромболитика с проурокиназой в течение 6 час после появления симптомов у пациентов с ангиографически подтвержденной проксимальной окклюзией средней мозговой артерии; получено достоверное улучшение исходов после 3 мес (40% пациентов после тромболитика практически не имели признаков функциональных расстройств по сравнению с 25% в группе контроля), хотя наблюдалась тенденция к увеличению частоты кровоизлияний в мозг с клиническими проявлениями (10 и 2% соответственно). В настоящее время в США проурокиназа не одобрена FDA, поэтому ее не применяют в клинической практике. У пациентов, которым не показано в/в введение РТАП (как правило, вследствие позднего поступления в клинику), но которые соответствуют критериям исследования с проурокиназой, с целью тромболитика вводят РТАП внутриартериально. Результаты серии клинических наблю-

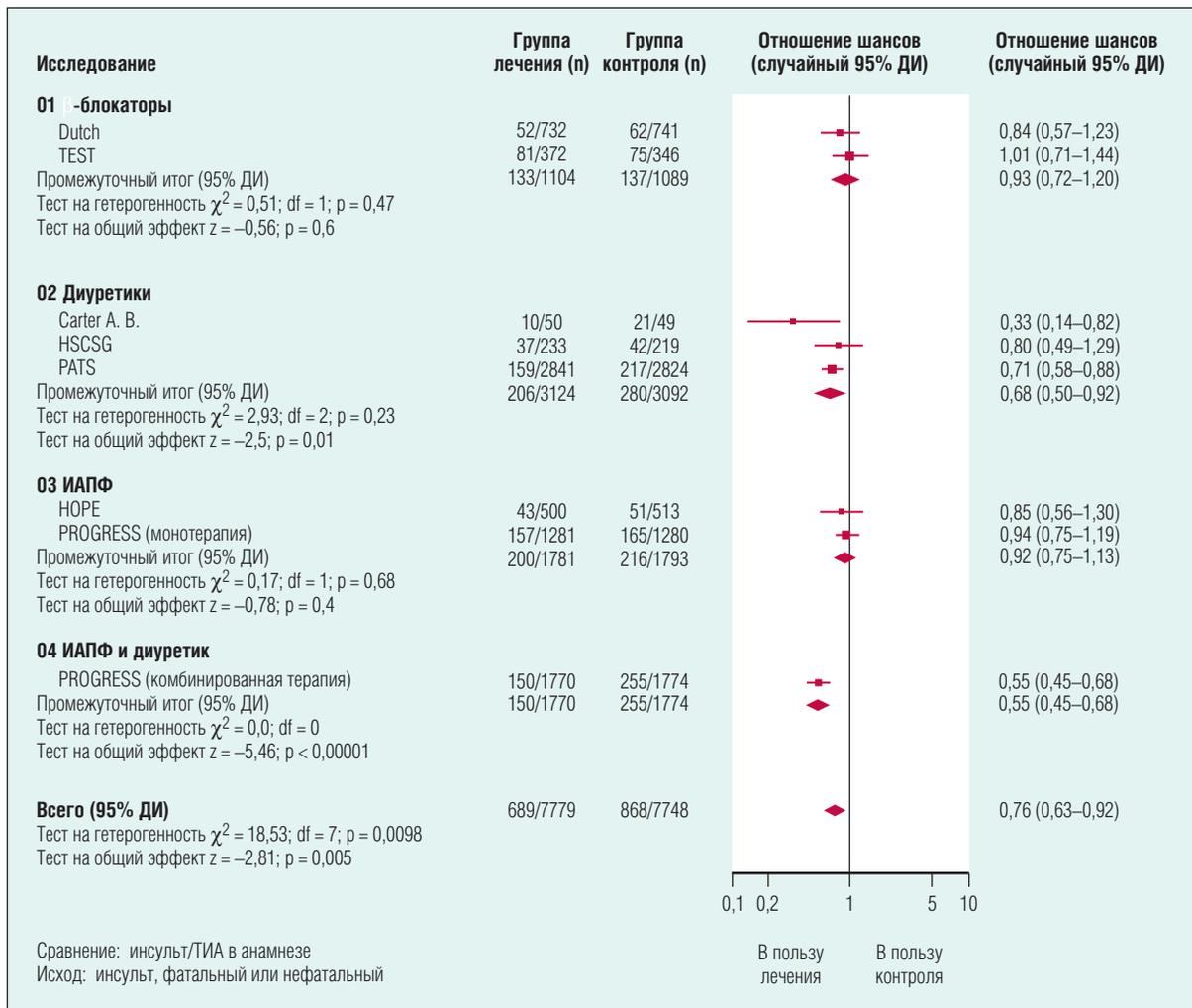


Рис. 58–6 График Forrest влияния терапии АГП у пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе на вероятность развития фатального или нефатального инсульта в будущем. Dutch — Dutch TIA Trial Study Group; HOPE — Heart Outcome Prevention Evaluation; HSCSG — Hypertension-Stroke Cooperative Study Group; PATS — Post-Stroke Antihypertensive Treatment Study; PROGRESS — Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study; ДИ — доверительный интервал; ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента [Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P: Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: A systematic review. Stroke 34:2741, 2003].

дений свидетельствуют, что кроме пациентов с окклюзией средней мозговой артерии (< 6 час) этот подход может быть эффективен в течение ≥ 12 час после появления симптомов у отобранных пациентов с окклюзией базилярной артерии. В настоящее время в нескольких исследованиях изучают эффективность внутриартериального тромболитика с РТАП, однако FDA пока не одобрила этот подход.

Механическое удаление тромба имеет теоретическое преимущество отсутствия риска кровотечений, ассоциированного с тромболитическими препаратами. FDA одобрила применение системы для механической тромбэктомии MERCI с целью удаления тромбов из сосудов головного мозга (но не как специфический подход к лечению острого инсульта). Это одобрение стало результатом неконтролируемой серии клинических наблюдений 151 пациента, из которых 141 были кандидатами на тромбэктомию, с проксимальной окклюзией артерии (внутренней сонной, средней мозговой или вертебробазиллярной), поступивших в пределах 6 час после развития инсульта (среднее время до катетеризации — 4,3 час) [30]. У 48% пациентов достигнута реканализация, однако 30% из них в течение 30 сут либо умерли, либо у них развился по-

вторный инсульт или ИМ. В течение 90 сут скончались $\approx 30\%$ пациентов, но у 46% выживших практически не было признаков функциональных расстройств. Осложнения самой процедуры зафиксированы у 13% пациентов (у 6 — перфорация артерии, у 4 — рассечение артерии, у 3 — эмболия другой артерии, у 3 — субарахноидальное кровоизлияние, у 3 — паховая гематома), у 28% зафиксированы бессимптомные кровоизлияния в мозг, а у 8% — кровоизлияния с клинической симптоматикой. На первый взгляд частота паренхиматозных кровоизлияний кажется удивительно высокой, однако ишемия может вызвать повреждение эндотелия, и реперфузия поврежденной артерии (с применением тромболитиков или без них) может привести к кровотечениям. В этом исследовании не было контрольной группы, поэтому неизвестно, каковы были результаты применения другого метода реперфузии: такие же, лучше или хуже. У этого подхода такие же ограничения, как и у эндоваскулярной ТАТ, но его можно применять у некоторых пациентов, которым не показаны тромболитические препараты (например, пациентов, получавших антикоагулянтные препараты, недавно перенесших хирургическое вмешательство или инвазивную процедуру, или пациентов, у которых кате-



ТАБЛИЦА 58–1

Характеристика пациентов с ишемическим инсультом, которым показано введение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена

Диагноз ишемического инсульта с неврологическим дефицитом
Неврологические симптомы спонтанно не исчезают
Неврологические симптомы выраженные и неизолированные
Осторожность при лечении пациентов с выраженным неврологическим дефицитом
Симптомы инсульта не должны свидетельствовать о возможном субарахноидальном кровоизлиянии
Начало появления симптомов < 3 час перед началом лечения
В предшествующие 3 мес не было травмы головы или инсульта
В предшествующие 3 мес не было инфаркта миокарда
Отсутствие желудочно-кишечных и урологических кровотечений в предшествующий 21 день
Отсутствие больших хирургических вмешательств в предшествующие 14 дней
Отсутствие пункции артерии на несдавливаемом участке в предшествующие 7 дней
В анамнезе нет внутримозговых кровоизлияний
АД не повышено (САД > 185 мм рт. ст. или ДАД > 110 мм рт. ст.)
Отсутствие признаков активного кровотечения или острой травмы (перелома) при обследовании
Антикоагулянты <i>per os</i> не принимает или, если антикоагулянт был принят, МНО < 1,7
Если в предшествующие 48 час вводили гепарин, то активированное частичное тромбопластиновое время должно быть в пределах нормальных значений
Количество тромбоцитов > 100 000 м ³
Уровень глюкозы крови > 50 мг/дл (2,7 ммоль/л)
Отсутствие эпилептических приступов с остаточными неврологическими расстройствами
На КТ нет признаков мультилобарного инфаркта мозга (1/3 полушария мозга — участок пониженной плотности)
Пациент и члены его семьи понимают потенциальные преимущества и риски вмешательства

АД — артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; КТ — компьютерная томография; МНО — международное нормализованное отношение; САД — систолическое артериальное давление.

[Adams HP, Adams R, Del Zoppo G, Goldstein LB: Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: 2005 guidelines update. A scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 36:916, 2005].

теризация сердца или другого органа осложнилась эмболией после удаления канюли катетера).

Другие методы лечения инсульта

При лечении пациентов с острым ишемическим инсультом, как правило, возникает еще несколько важных вопросов, касающихся в т.ч. применения вмешательств, не имеющих убедительной доказательной базы.

Антикоагулянтная и антиагрегантная терапия

Показания к введению антикоагулянтов в остром периоде ишемического инсульта очень ограничены. Послед-

ние рекомендации АНА и American Academy of Neurology подтверждают эту точку зрения, в них особо подчеркивается, что введение антикоагулянтов в остром периоде ишемического инсульта с целью улучшения неврологических исходов или профилактики ранних повторных инсультов пациентам с тяжелым инсультом и инсультом средней тяжести не рекомендовано вследствие высокого риска внутримозговых кровоизлияний; также не рекомендуется назначать антикоагулянты в течение 24 час после в/в введения РТАП [31]. У пациентов с инсультом, ассоциированным с ФП, долгосрочное назначение антикоагулянтов в целом целесообразно, за исключением пациентов с противопоказаниями, обусловленными высоким риском кровотечений (например, кровоизлияния в мозг или падения в анамнезе). У пациентов с инсультом, ассоциированным с ФП, риск раннего рецидива достаточно низкий ($\approx 0,3$ – $0,5\%$ в течение первых 2 нед), поэтому время начала антикоагулянтной терапии должно быть сбалансировано с риском кровотечений. У пациентов с большими объемами инфаркта мозга и с неконтролируемой АГ риск спонтанной геморрагической трансформации ишемического инсульта самый высокий.

Применение антикоагулянтов у пациентов с инсультом, ассоциированным с инфекционным эндокардитом, является спорным. Системная эмболия развивается у 22–50% пациентов с инфекционным эндокардитом, причем до 65% эмболов поражают центральную нервную систему, в большинстве случаев (90%) — среднюю мозговую артерию [32]. У пациентов с инфекционным эндокардитом и поражением собственных клапанов сердца антикоагулянтная терапия неэффективна. Также антикоагулянты не рекомендуется применять по крайней мере в течение первых 2 нед антибиотикотерапии у пациентов с инсультом, ассоциированным с инфекционным эндокардитом протеза клапана, вызванного *Staphylococcus aureus* [32]. Особой проблемой является возможное развитие микотических аневризм сосудов мозга. Они, как правило, множественные и могут быть как бессимптомными, так и ассоциированными с очаговыми неврологическими симптомами либо, поскольку чаще всего поражаются дистальные ветви средней мозговой артерии, ассоциироваться с симптомами субарахноидального кровоизлияния или стерильного менингита [32].

У пациентов с симптомами, позволяющим предполагать наличие микотической аневризмы, скрининговым тестом может быть КТА или МРА (у пациентов без нарушений функции почек), однако поскольку чаще поражаются дистальные отделы сосудов, то «золотым стандартом» диагностики этих аневризм является катетерная ангиография (дистальный отдел средней мозговой артерии сложно визуализировать при КТА или МРА). Лечение пациентов с микотическими аневризмами сосудов мозга — это сложный процесс, с частой резистентностью к антибиотикам. При учете ряда факторов возможны клипирование сосуда или эндоваскулярная облитерация. Пациентам с микотическими аневризмами антикоагулянтная терапия, как правило, противопоказана из-за высокого риска разрывов сосуда.

Как описано ранее, у пациентов с ишемическим инсультом или ТИА в анамнезе применение антиагрегантов приводит к снижению риска повторного инсульта. В остром периоде может быть эффективным назначение аспирина в течение 48 час после развития инсульта (антитромбоцитарные препараты противопоказаны в течение первых 24 час пациентам, получившим в/в РТАП). Объ-

единенный анализ результатов двух исследований применения аспирина (160–325 мг/сут) выявил небольшое, но статистически значимое снижение частоты летальных исходов или нефатальных инсультов на 9 случаев (± 3) на 1000 пациентов, получавших лечение [31]. Данные об эффективности применения при остром инсульте какого-либо другого антиагреганта (в качестве монотерапии или в комбинации) отсутствуют.

Коррекция артериального давления

Коррекцию АД у пациентов с острым ишемическим инсультом в основном осуществляют эмпирически [5]. Подходы к коррекции АД у пациентов, которые являются кандидатами на в/в введение РТАП и не являются кандидатами на ТЛТ, существенно различаются; подходы к снижению АД у кандидатов на РТАП предусмотрены специальным протоколом [5]. У пациентов, являющихся кандидатами на ТЛТ, используют агрессивную тактику снижения АД, т.к. с неконтролируемой АД ассоциирован высокий риск кровотечений в ходе вмешательства.

Ряд убедительных данных свидетельствует о необходимости соблюдения осторожности при коррекции АД у пациентов с острым ишемическим инсультом, которым не показан тромболитический и у которых нет злокачественной АД (т.е. пациентов без гипертензивной энцефалопатии, расслоения аорты, острой почечной недостаточности, острого отека легких, острого ИМ или АД > 220/120 мм рт. ст.) [5]. Механизмы автономной регуляции головного мозга поддерживают мозговой кровоток на постоянном уровне вне зависимости от изменений системного АД. Мозговой кровоток определяется отношением мозгового перфузионного давления (среднее АД) к резистивности сосудов мозга [33]. В соответствии с этим отношением снижение перфузионного давления приводит к дилатации артериол мозга (снижение резистентности), тем самым мозговой кровоток сохраняется на постоянном уровне. Локальный ацидоз, развивающийся при ишемии мозга, ведет к максимальной вазодилатации. В результате снижение перфузионного давления мозга может непосредственно отражаться на мозговом кровотоке (при постоянной резистивности сосудов). В связи с этим снижение АД может усугубить ишемию мозга и привести к увеличению объема инсульта. Если лечение необходимо, то показаны препараты с постепенно развивающимся эффектом.

Инсульт после проведения чрескожных коронарных вмешательств и тромболитической терапии

Иногда инсульт может развиваться как осложнение ЧТКА. В этой ситуации применимы те же принципы лечения острого инсульта, которые описаны ранее. Если неврологические симптомы появляются до извлечения катетера, то пациенту можно ввести в/в РТАП при условии, что у него нет противопоказаний. Если симптомы появились после извлечения катетера, то необходимо оценить возможность эндоваскулярного лечения. Оснащенность необходимым оборудованием является важным фактором своевременного обследования и лечения пациентов с инсультом, развившимся в ходе ЧТКА.

Другим серьезным осложнением является кровоизлияние в мозг, развивающееся после введения тромболитиков при остром ИМ. У любого пациента с внезапно появившимися неврологическими симптомами введение

тромболитика необходимо прекратить. Поскольку эти симптомы могут быть обусловлены как ишемией, так и кровоизлиянием, до начала лечения необходимо провести визуализирующее исследование головного мозга. Подходы к лечению кровоизлияния в мозг, ассоциированного с тромболитическим, пока до конца не разработаны. Предлагается вводить криопреципитат и/или свежезамороженную плазму. Пациентам с компрессией ствола мозга вследствие кровоизлияния в мозжечок может эффективно помочь хирургическое удаление гематомы. Пациента необходимо как можно быстрее транспортировать в специализированное неврологическое отделение интенсивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

Общие положения и рекомендации по профилактике и лечению инсульта

1. American Heart Association: Heart disease and stroke statistics—2006 update. *Circulation* 113:e85, 2006.
2. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al: Primary prevention of ischemic stroke: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke* 37:1583, 2006.
3. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al: Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. *Stroke* 37:577, 2006.
4. Adams HP, Adams RJ, Brott T, et al: Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 34:1056, 2003.
5. Adams HP, Adams R, Del Zoppo G, Goldstein LB: Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: 2005 guidelines update. A scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 36:916, 2005.

Стратегии применения антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов

6. Ridker PM, Cook NR, Lee I-M, et al: A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 352:1293, 2005.
7. Espirit Study Group, Halkes PH, van Gijn J, et al: Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): Randomised controlled trial. *Lancet* 367:1665, 2006.
8. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 354:1706, 2006.
9. Diener H-C, Bogousslavsky J, Brass LM, et al: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 364:331, 2004.
10. Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, et al: A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 345:1444, 2001.
11. Chimowitz MI, Kokkinos J, Strong J, et al: The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease study. *Neurology* 45:1488, 1995.
12. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al: Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 352:1305, 2005.
13. Messé SR, Silverman IE, Kizer JR, et al: Practice parameter: Recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm—Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 62:1042, 2004.
14. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, et al: Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 105:2625, 2002.
15. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, et al: Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 291:576, 2004.
16. Cramer SC, Rordorf G, Maki JH, et al: Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke—Results of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) study. *Stroke* 35:46, 2004.

Гиполипидемическая терапия и инсульт

17. Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul PJ: Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis. Systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 35:2902, 2004.
18. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: A randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 361:2005, 2003.
19. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative



- Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 364:685, 2004.
20. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 361:1149, 2003.
 21. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): A randomised controlled trial. *Lancet* 360:1623, 2002.
 22. Heart Protection Study Collaborative Group: Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20,536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 363:757, 2004.
 23. Amarenco P, Bogousslavsky K, Callahan A III, et al: High dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 355:549, 2006.
 26. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P: Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events—A systematic review. *Stroke* 34:2741, 2003.
 27. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al: Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 363:768, 2004.
 28. Schwamm LH, Pancioli A, Acker JE III, et al: Recommendations for the establishment of stroke systems of care: Recommendations from the American Stroke Association's Task Force on the Development of Stroke Systems. *Circulation* 111:1078, 2005.
 29. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al: Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 351:2170, 2004.
 30. Smith WS, Sung G, Starkman S, et al: Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: Results of the MERCI trial. *Stroke* 36:1432, 2005.
 31. Coull BM, Williams LS, Goldstein LB, et al: Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke. Report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association. *Neurology* 59:13, 2002.
 32. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al: Infective endocarditis: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. *Circulation* 111:e394, 2005.
 33. Goldstein LB: Blood pressure management in patients with acute ischemic stroke. *Hypertension* 43:137, 2004.

Коррекция артериального давления и инсульт

24. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 289:2560, 2003.
25. Lawes CMM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A: Blood pressure and stroke. An overview of published reviews. *Stroke* 35:776, 2004.

