

Г.К. Недзьведь, С.А. Лихачев, И.А. Гончар

Дифференцированная реперфузионная и нейропротекторная терапия при остром инфаркте мозга

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Приведены диагностические признаки атеротромботического, кардиоэмболического, лакунарного ишемического инсульта согласно критериям TOAST. Разработан дифференцированный подход к проведению реперфузионной и нейропротекторной терапии основными лекарственными препаратами, доступными к применению в стационарах Республики Беларусь. Ключевые слова инфаркт мозга, ишемический инсульт, диагностические критерии, реперфузионная терапия, нейропротекторная терапия.

Инфаркт мозга (ИМ) преобладает в структуре всех острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) [1, 3]. По результатам эпидемиологических исследований, соотношение ишемического и геморрагического инсультов составляет 85% к 15% [22; 35, 36]. Комитет экспертов Инсультной инициативы Европейского союза (European Union Stroke Initiative-EUSI) рекомендует оказывать помощь больным с острой цереброваскулярной патологией в специализированных инсультных отделениях Stroke Unit [21, 28]. Тактика ведения больных с ОНМК стала дифференцированной после внедрения классификации патогенетических подтипов ИМ, диапазон представлений о которых постоянно расширяется по мере их изучения [2, 5, 12,]. Современные международные исследования по ишемическим поражениям мозга базируются на критериях TOAST [29, 34, 38]. В соответствии с ними выделяют четыре основных варианта развития острой церебральной ишемии: инсульты вследствие поражения крупных артерий, кардиоэмболические, лакунарные и неуточненного / смешанного генеза.

Современная стратегия дифференцированного лечения больных с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями основывается на ранней диагностике его патогенетического варианта. Набор диагностических тестов для установления причины ИМ включает неврологический осмотр, компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) в структурном и ангиографическом режимах, мониторинг артериального давления (АД) и электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиографию, доплерографию и дуплексное сканирование экстра-и интракраниальных артерий, дигитальную субтракционную ангиографию. Всем больным необходимо назначать общий и биохимический анализ крови, коагулограмму, исследование липидного спектра плазмы, общий анализ мочи [11]. В мультидисциплинарную бригаду для оказания помощи пациентам с острым ишемическим инсультом включают терапевта, нейроофтальмолога, лучевого диагноста, реабилитолога, логопеда, кинезотерапевта, массажиста, психотерапевта.

Ишемический инсульт в настоящее время рассматривают как текущий процесс с соответствующими временными и пространственными границами [31]. Понятие церебральной ишемии тесно связано с концепцией ишемических порогов и пенумбры (ишемической полутени) [6]. Основными направлениями воздействия на ишемизированную мозговую ткань являются восстановление адекватной церебральной перфузии и нейропротекция [7, 10, 13, 16, 17, 23]. Максимально ранняя патогенетическая терапия ИМ в сочетании с целенаправленной профилактикой повторного ОНМК позволят приблизиться к выполнению задач, определенных Европейским регионарным бюро ВОЗ, которые заключаются в снижении летальности в течение первого месяца заболевания до 20% и обеспечении независимости в повседневной жизни через 3 мес. от его начала не менее, чем у 70% выживших больных [25].

Ведущее значение в лечении больных с ИМ принадлежит базисной (общей) терапии, которая подразумевает оценку и коррекцию нарушений со стороны сердечно-сосудистой и респираторной систем, нормализацию водно-электролитного баланса, температуры, гликемии, контроль артериального давления, снижение повышенного внутричерепного давления, купирование эпилептических припадков. Особое внимание уделяют поддержанию нормоволемии путем вливания кристаллоидных и коллоидных растворов, предупреждению осложнений (в первую очередь пневмоний и тромбоемболий), адекватному питанию (предпочтительно энтеральному), своевременной вертикализации (на 2-4-е сутки) и всесторонней реабилитации.

Цель настоящей публикации – представить современные принципы диагностики и дифференцированной терапии основных патогенетических вариантов инфаркта мозга.

Атеротромботический инсульт – объединяет ранее рассматривавшиеся отдельно варианты тромбоемболического инсульта и инсульта вследствие стенозов и окклюзий прецеребральных артерий (макроангиопатии). В ряде работ показано, что процесс роста атеросклеротических бляшек начинается с бифуркации общей сонной или устья внутренней каротидной артерий [27, 37]. Необходимо учитывать, что множественное поражение прецеребральных сосудов встречается чаще, чем изолированное поражение одной артерии. Частота поражения магистральных артерий следующая: бифуркация сонной артерии – 80%, подключичный сегмент – 10-15%, плечеголовной ствол и устье левой сонной артерии-5-10%. При дуплексном сканировании можно не только визуализировать атеросклеротическую бляшку, но и исследовать ее структуру, выявлять участки кальцификации, изъязвлений, измерять толщину интимы-меди каротидных артерий (в норме от 0,75 до 0,91 мм) [8, 20].

Диагностические критерии атеротромботического ИМ:

1. Наличие атеросклеротического поражения прецеребральных артерий

(окклюзия, гемодинамически значимый стеноз или ульцерация соответствующей крупной экстра-и/или интракраниальной артерии) ипсилатерально очаговому поражению головного мозга.

2. В анамнезе – повторные транзиторные ишемические атаки.

3. Начало заболевания – чаще постепенное, ступенеобразное, с постепенным прогрессированием клинических симптомов инсульта на протяжении нескольких часов или дней.

4. Размер очага ишемии мозга при нейровизуализации-от малого до обширного.

Кардиоэмболический инфаркт мозга характеризуется наличием факторов кардиогенной эмболии, выявляемых в результате клинических и параклинических методов обследования [9, 26, 32, 33].

Факторы высокой вероятности: искусственный клапан сердца; стеноз митрального клапана с мерцательной аритмией (МА); МА в сочетании с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями; тромбоз левого предсердия; инфаркт миокарда давностью до 4 нед; тромбоз левого желудочка; дилатационная кардиомиопатия; акинезия левого желудочка; миксома предсердия; инфекционный эндокардит.

Возможные причины кардиогенной эмболии: пролапс митрального клапана; обызвествление створок митрального клапана; стеноз митрального клапана без МА; турбуленция в левом предсердии; аневризма межпредсердной перегородки; открытое овальное отверстие; тахикардия без кардиозаболеваний; биопротез клапана сердца; ревматический эндокардит; тяжелая сердечная недостаточность; гипокинетический сегмент в левом желудочке; инфаркт миокарда давностью от 4 нед до 6 мес.

Диагностические критерии кардиоэмболического ИМ:

1. Единичный или множественные очаги инсульта располагаются чаще всего в бассейне задних ветвей левой средней мозговой артерии. Характерно корково-подкорковая локализация, средний или большой размер инфаркта, а также его геморрагическая трансформация по данным КТ, МРТ.

2. Острое начало у бодрствующего пациента. Неврологический дефицит максимально выражен в дебюте заболевания. Анамнестически и по данным параклинических методов обследования-признаки системной эмболии.

3. При ангиографии и/или ультразвуковом исследовании экстра-и интракраниальных артерий:

- окклюзия крупных внутримозговых артерий и их ветвей;
- доказательства перемещения эмбола или симптом "исчезающей окклюзии» (реканализация закупоренного церебрального сосуда);
- отсутствие выраженного атеросклеротического поражения сосуда проксимально по отношению к закупорке интракраниальной артерии;
- микроэмболические сигналы при транскраниальной доплерографии.

Лакунарный (или малый глубинный) ИМ развивается у больных с церебральной микроангиопатией, при закупорке мелких перфорирующих артерий [15, 18, 19].

Диагностические критерии лакунарного ИМ:

1. В анамнезе – артериальная гипертензия (АГ) с характерными изменениями мелких внутримозговых артерий (липогиалиноз), реже-стенозирующий эшелонированный атеросклероз, эмболии, васкулиты.
2. Локализация одного или нескольких мелких глубинных очагов различной степени давности в зоне кровоснабжения перфорирующих лентикюстриарных артерий (подкорковые ядра и внутренняя капсула), кортико-медуллярных артерий (подкорковое белое вещество в области семиовального центра, лучистого венца и перивентрикулярно). Размер очагов – малый, от 5 мм до 2 см в диаметре.
3. Начало – чаще интермиттирующее, симптоматика нарастает в течение часов или суток. АД повышено до 210/110 мм рт. ст.
4. Отсутствие общемозговых и менингеальных симптомов, а также нарушений высших корковых функций при локализации очага в доминантном полушарии. Течение – часто по типу "малого инсульта". В клинической картине заболевания доминируют так называемые лакунарные синдромы: синдром дизартрии, неловкой руки, атактический гемипарез; сенсомоторный инсульт; чисто двигательный инсульт; чисто сенсорный инсульт; односторонняя атаксия и парез стопы; синдром поражения в вертебрально-базиллярном бассейне и др [4].

Ишемические инсульты неопределенной и смешанной этиологии.

В четвертую группу патогенетических вариантов ИМ объединены инсульт неопределенной этиологии, инсульт определенной, но редкой этиологии

(гемодинамический, гемореологический и др.) [11]. В эту же группу целесообразно отнести инсульт смешанной этиологии с двумя и более установленными этиологическими факторами, например, выраженный стеноз внутренней сонной артерии и свежий инфаркт миокарда; наличие ульцерозной бляшки крупных размеров в области бифуркации общей сонной артерии и пароксизмальной мерцательной аритмии и др.

С целью восстановления локального мозгового кровотока при ИМ применяют:

1. Тромболизис с целью реперфузии очага ишемии (рекомбинантный тканевой активатор пламиногена, проурокиназа и др.) [30]. Метод является перспективным, однако в настоящее время в Республике Беларусь он не получил широкого распространения.
2. Тромбоцитарные и эритроцитарные антиагреганты: ацетилсалициловая кислота по 0,001 г/кг в сутки внутрь; дипиридамол по 0,025 – 0,05 г 3 раза в сутки внутрь; тиклопидин по 0,25 г 2 раза в сутки внутрь; клопидогрель по 0,075 г 1 раз в сутки внутрь; пентоксифиллин по 0,1-0,2 г внутривенно капельно 1-2 раза в сутки или по 0,2-0,4 г 2-3 раза в день внутрь.
3. Прямые антикоагулянты: гепарин по 5 тыс ЕД подкожно 4 раза в сутки или внутривенно через инфузомат со скоростью 1 тыс ЕД/час или низкомолекулярные гепарины (фраксипарин 86 МЕ/кг подкожно 1-2 раза в сутки).
4. Непрямые антикоагулянты: варфарин по 0,005-0,006 г в сутки внутрь; фенилин по 0,015 – 0,03 г в сутки внутрь.
5. Вазоактивные препараты: винпоцетин по 0,01 – 0,02 г (2-4 мл 0,5% раствора) внутривенно капельно или по 0,005 – 0,01 г 3 раза внутрь; ницерголин по 0,002-0,004 г внутримышечно или внутривенно капельно 2 раза в день или по 0,01 г 3 раза в день внутрь; инстенон по 2 мл внутривенно капельно или внутримышечно; аминофиллин 10 мл 2,4% раствора внутривенно струйно или капельно в 250 мл изотонического раствора хлорида натрия 2 раза в день; вазобрал по 2 мл 2 раза в день внутрь; циннаризин по 0,05 г 3 раза в день.
6. Ангиопротекторы: пармидин 0,25 г по 1 таблетке 3 раза в день; аскорутин по 2 таблетки 3 раза в день; троксерутин 0,3 г по 1 капсуле 2 раза в день или по 5 мл внутривенно; этамзилат натрия 2 мл 12,5% раствора по 2 мл внутримышечно или внутривенно.
7. Биореологические препараты: плазма, альбумин, реополиглюкин по 400 мл внутривенно капельно 1-2 раза в день.

Метаболическую защиту мозга у больных с инфарктом мозга осуществляют с помощью таких препаратов, как:

1. Блокаторы кальциевых каналов: нимодипин внутривенно капельно по 0,001-0,002 г в час (5 мл 0,02% раствора в изотоническом растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы) или внутрь по 0,3 – 0,6 г каждые 4 ч под постоянным контролем АД и частоты сердечных сокращений. При назначении антагонистов кальция в остром периоде инсульта необходимо постоянно контролировать показатели системной гемодинамики, так как существует опасность развития артериальной гипотензии и прогрессирования локальной церебральной ишемии.

2. Антиоксиданты: эмоксипин по 20-30 мл 3% раствора внутривенно капельно 1-3 раза в сутки в течение 5-15 дней, затем по 2-10 мл 3% раствора внутримышечно в течение 20 дней; мексидол по 0,2-0,3 г внутривенно капельно 2 раза в сутки, затем внутримышечно по 0,1 г 3 раза в день; милдронат по 5 – 10 мл 10% раствора внутривенно струйно или капельно; альфа-токоферола ацетат по 0,2 г 2 раза в сутки внутрь или внутримышечно; аскорбиновая кислота по 5-10 мл 5-10% раствора внутривенно капельно или 0,5 – 0,8 г внутрь.

3. Препараты преимущественно нейротрофического действия: пирацетам 4-12 г в сутки внутривенно капельно или внутрь по 0,4-0,8 г 3 раза в день; церебролизин по 10 – 60 мл 21,5% раствора внутривенно капельно на 200 мл изотонического раствора натрия хлорида в 1-1,5 ч, на курс 10-25 введений; в последующем внутримышечно 5-10 мл в течение 20-30 дней; церебромедин по 10 мл внутривенно капельно; семакс по 2-3 капли 0,1% раствора в каждую половину носа 2-3 раза в день; глицин по 0,2 г 3-4 раза в сутки сублингвально; карнитина хлорид по 10 мл 10-20% раствора на 250 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно; аминалон по 0,5-1,25 г 3 раза в день внутрь; пикамилон по 0,02-0,05 г 2-3 раза в день по 0,05 г 3 раза в день внутрь.

4. Препараты, улучшающие энергетический тканевой метаболизм:

цитохром С 4-8 мл 0,25% раствора внутримышечно или на 200 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно; актовегин по 250 мл 10-20% раствора внутривенно капельно или по 5 мл 4% раствора внутримышечно; солкосерил по 250 мл 10-20% раствора внутривенно капельно или по 5 мл 4,25% раствора внутримышечно; диавитол по 10-20 мл внутривенно капельно; глиатилин по 1 г внутривенно капельно 3 раза в сутки; рибоксин 10-20 мл 2% раствора внутривенно медленно струйно или капельно; тиоктацид по 0,6 г внутривенно капельно или по 0,2-0,6 г внутрь.

В настоящее время рекомендуют одновременное использование нескольких лекарственных препаратов, активирующих разнообразные механизмы

цитопротекции, каждый из которых воздействует на различные звенья нейронатохимического каскада ишемии мозга [6].

В условиях нашей республики можно рекомендовать в остром периоде инсульта следующие методы реперфузии и нейропротекции [Недзьведь]:

1. Атеротромботический ИМ:

- а) гемангиокоррекция с помощью тромбоцитарных антиагрегантов;
- б) гемодилюция;
- в) при прогрессирующем тромбозе – прямые (гепарин, фраксипарин) и непрямые антикоагулянты (варфарин, фенилин).
- г) нейропротекция: нейротрофические препараты, нейромодуляторы, антиоксиданты, корректоры энергетического метаболизма.

2. Кардиоэмболический ИМ:

- а) прямые и непрямые антикоагулянты;
- б) тромбоцитарные антиагреганты;
- в) купирование пароксизмальных нарушений сердечного ритма (бета-блокаторы, амиодарон, кинилентин);
- г) нормализация частоты желудочковых сокращений при постоянной форме фибрилляции предсердий (сердечные гликозиды, бета-блокаторы, верапамил).
- д) нейропротекция: нейротрофические препараты, нейромодуляторы, антиоксиданты, корректоры энергетического метаболизма.

3. Лакунарный ИМ:

а) тромбоцитарные антиагреганты;

б) эритроцитарные антиагреганты;

в) гемодиллюция;

г) вазоактивные препараты;

д) нейропротекция: антиоксиданты.

4. Неуточненный / смешанный ИМ:

а) с целью реперфузии-тромбоцитарные антиагреганты;

б) препараты для нормализации системной гемодинамики;

в) антигипертензивные средства для коррекции АД.

В настоящей публикации мы не затрагивали вопросы снижения АД в остром периоде ишемического инсульта, аспекты восстановительной (репаративной) терапии, первичной и вторичной профилактики ИМ, хирургических методов рециркуляции, акцентируясь на терапевтических возможностях защиты мозга от очаговой ишемии, уменьшения величины инфаркта, улучшения исходов инсульта методами гемангиокоррекции и метаболической защиты мозга. Предлагаемый нами подход к проведению базисной и дифференцированной терапии у больных с инфарктом мозга базируется на ранней диагностике патогенетического подтипа инсульта согласно критериям TOAST. Внедрение диагностических алгоритмов и протоколов лечения больных с ишемическими ОНМК в работу неврологических отделений позволит повысить качество медицинской помощи, предупредить ряд возможных осложнений в остром периоде заболевания, снизить число неблагоприятных исходов инсульта.

Таким образом, изложенные в настоящей статье принципы дифференцированной терапии в остром периоде инфаркта мозга дают возможность усовершенствовать представления о современных подходах и последних мировых тенденциях в

области цереброваскулярных заболеваний. Это представляется важным в условиях реформирования здравоохранения и совершенствования оказания помощи больным с ишемией мозга.

Литература

1. Борисов А.В., Семак А.Е. Прогнозирование и профилактика инсультов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Здравоохранение. – 2003.- № 9. – С. 35-39.
2. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2002. – 397 с.
3. Ворлоу Ч.П., Денис Ч.П., Ван Гейн Ж. и др. Инсульт: Практическое руководство для ведения больных. – М.: Политехника, 1998. – 630 с.
4. Гончар И.А. Динамика артериального давления в остром периоде малого глубинного инфаркта мозга // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2005. – Т. 4.-№4. – С. 68-72.
5. Гончар И.А. Современные системы оценки степени тяжести больных с инфарктом мозга // Медицинский журнал. – 2005.-№ 3. – С. 124-126.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
7. Латышева В.Я., Аль-Хулайди Мохаммед А.С. Характеристика качества жизни больных с инфарктом мозга // Медицинские новости. – 2005.-№10. – С. 95-98.
8. Лихачев С.А., Астапенко А.В., Белявский Н.Н., Кузнецов В.И. Лечение и профилактика транзиторных ишемических атак // Медицинские новости. – 2004.- №1. – С. 32-37.
9. Лихачев С.А., Гончар И.А., Недзведь Г.К. Гипотензивная терапия у больных с острым кардиоэмболическим инсультом // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2005. – Т.4.-№4. – С. 62-67.
10. Лихачев С.А., Гончар И.А., Недзведь Г.К., Нечесова Т.А. Современная терапия артериальной гипертензии у больных с ишемическим инсультом // Мн.: ГУ НИИ неврологии нейрохирургии МЗ РБ, 2005. – 20 с.
11. Недзведь Г.К., Лихачев С.А., Гончар И.А. Дифференцированная гипотензивная терапия при ишемическом инсульте. Инструкция на метод. – Минск: ДиалекДоктор, 2006. – 20 с.
12. Недзведь Г.К., Пономарева Е.Н., Анацкая Л.Н. и др. Диагностика и дифференцированное патогенетическое лечение ишемического инсульта в бассейне каротидных артерий: Инструкция на метод.-Мн.: ООО «Фортес», 2005. – 29 с.
13. Нечесова Т.А., Ливенцева М.М., Коробко И.Ю. Современная терапия артериальной гипертензии: Рекомендации Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов.-Минск, 2004.
14. Парфенов В.А., Вахнина Н.В. Артериальная гипертензия и гипотензивная терапия при ишемическом инсульте // Неврологический журнал. – 2001. – Т. 6. – С. 19-22.
15. Сиренко Ю. Диагностика, профилактика и лечение артериальной гипертензии // Ліки України. – 2004. – № 2.-С. 6-9.

16. Сорокоумов В.А., Тимофеева А.А., Богатенкова Ю.Д. Особенности антигипертензивной терапии у пациентов с высоким риском нарушений мозгового кровообращения // Артериальная гипертензия. – 2003. – Т. 9, № 5. – С. 1-12.
17. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фонякин А.В. Особенности антигипертензивной терапии при цереброваскулярных заболеваниях // Клиническая фармакология и терапия. – 2002.-№ 5. – С. 83-87.
18. Тихомирова О.В., Машкова Н.Т., Маматова Н.Т. и др. Допплерографическая диагностика функционального состояния мозгового кровообращения при лакунарных инфарктах и артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. – 2003.-№ 5. – С. 74 – 79.
19. Шмырев В.И., Мартынов А.И., Гулевская Т.С. и др. Поражение белого вещества головного мозга (лейкоареоз): частота, факторы риска, патогенез, клиническая значимость // Неврологический журнал. – 2000.-№ 3. – С.47 – 54.
20. Яворская В., Фломин Ю, Дьолог Н., Гребенюк А. Транзиторные ишемические атаки и инсульт: что мы уже знаем и что нам предстоит узнать // Ліки України. – 2004.-№ 9. – С. 72-79.
21. Adams H.P., del Zoppo G.J., von Kummer R. Management of stroke: A practical guide for the prevention, evaluation, and treatment of acute stroke. – Caddo: Professional Communications, 2002. – 303 p.
22. Appelros P., Nydevik I., Seiger E. et al. Predictors of severe stroke: influence of preexisting dementia and cardiac disorders // Stroke. – 2002. – Vol. 33. – P. 2357-2362.
23. Caplan L.R. Resolved: heparin may be useful in selected patients with brain ischemia // Stroke. – 2003. – Vol. 34 (1). – P. 230-231.
24. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. 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. – 2003. – Vol. 289. – P. 2560-2572.
25. Fisher M., Davalos A. Emerging Therapies for Cerebrovascular Disorders // Stroke.-2004. – Vol. 35. – P. 367 – 369.
26. Hankey G.J., Klijn C.J.M., Eikelboom J.W. Ximelagatran or Warfarin for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation? // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P. 389 – 391.
27. Hollander M., Hak A.E., Koudstaal P.J. et al. Comparison Between Measures of Atherosclerosis and Risk of Stroke: The Rotterdam Study // Stroke. – 2003. – Vol. 34. – P. 2367-2372.
28. Ivanusa M., Ivanusa Z. Risk factors and in-hospital outcomes in stroke and myocardial infarction patients // B.M.C. Public Health. – 2004. – Vol. 4. – P. 26.
29. Kolominsky-Rabas P.L., Weber M., Gefeller O. et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes, a population-based study // Stroke. – 2001. – Vol. 32. – P. 2735-2740.
30. Lattimore S.U., Chalela J., Davis L. et al. Impact of Establishing a Primary Stroke Center at a Community Hospital on the Use of Thrombolytic Therapy: The NINDS Suburban Hospital Stroke Center Experience // Stroke. – 2003. – Vol. 34. – P. 55-57.
31. Lees K.R. Management of acute stroke // Lancet. – 2002. – Vol. 1, N1. – P. 511-

535.

32. Mant J.W., Richards S.H., Hobbs F.D. et al. Protocol for Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study (BAFTA): a randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in the management of atrial fibrillation in an elderly primary care population // *B.M.C. Cardiovasc. Disord.* – 2003. – Vol. 3. – P. 9.

33. Palagummi P, Saltzman H, Ezekowitz M. Direct thrombin inhibitors: stroke prevention in atrial fibrillation and potential anti-inflammatory properties // *Am. Heart. J.* – 2005. – Vol. 149, Suppl. 1. – P. 32-35.

34. Petty G.W., Brown R.D.J., Whisnant J.P. et al. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors // *Stroke.* – 1999. – Vol. 30. – P. 2513-2516.

35. Puska P. Coronary heart disease and stroke in developing countries: time to act // *Int. J. Epidemiol.* – 2001. – Vol. 30. – P. 1493-1494.

36. Quereshi A.I., Suri M.F.K., Kirmani J.F., Divani A.A. The Relative Impact of Inadequate Primary and Secondary Prevention on Cardiovascular Mortality in the United States // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35. – P. 2346-2350.

37. Ringleb P.A., Bhatt D.L., Hirsch A.T. et al. Benefit of Clopidogrel Over Aspirin Is Amplified in Patients With a History of Ischemic Events // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35. – P. 528 – 532.

38. Saposnik G., Del Brutto O.H. Stroke in South America: A Systematic Review of Incidence, Prevalence, and Stroke Subtypes // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34. – P. 2103-2107.