

УДК 616.831-005.1-085

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СИМВАСТАТИНА ПРИ ОСТРОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ: АКЦЕНТ НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ

© Малегин А.Ю.¹, Каграманян И.Н., Хохлов А.Л.

¹ Отделение анестезиологии и реанимации
Ярославской городской клинической больницы № 8, Ярославль;
кафедра клинической фармакологии
Ярославской государственной медицинской академии, Ярославль
E-mail: al460935@yandex.ru

В 12-месячном сравнительном рандомизированном исследовании оценена эффективность терапии симвастатином (40 мг), назначаемым пациентам в остром периоде ишемического инсульта. Назначение 40 мг симвастатином больным в острой фазе ишемического инсульта наряду с сопутствующей нейропротекторной и антигипертензивной терапией способствует уменьшению количества повторных сердечно-сосудистых катастроф, положительной динамике неврологического статуса и регрессу проявлений эндотелиальной дисфункции, ассоциированному с улучшением функции почек.

Ключевые слова: ишемический инсульт, симвастатин, эндотелиальная дисфункция, функциональное состояние почек, сердечно-сосудистые события.

STUDYING THE EFFECTIVENESS OF SIMVASTATIN IN ACUTE ISCHEMIC STROKE: A FOCUS ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

Malygin A.Yu.¹, Kagramanyan I.N., Khokhlov A.L.

¹ Department of Anesthesiology and Intensive Care of Yaroslavl Municipal Clinical Hospital №8, Yaroslavl;
Department of Clinical Pharmacology of Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl

The efficacy of Simvastatin (40 mg/day) therapy initiated in acute stage of ischemic stroke was evaluated in 12-month comparative randomized study. Simvastatin 40 mg/day prescribed along with neuroprotective and antihypertensive therapy in the acute stage of ischemic stroke leads to lowering the recurrent cardiovascular events, positive dynamics of neurological status, and the regression of the endothelial dysfunction, associated with the improved renal function.

Keywords: ischemic stroke, Simvastatin, endothelial dysfunction, renal function, cardiovascular events.

Ежегодно в России регистрируется около 450–500 тысяч новых случаев инсульта [8, 11]. В большинстве стран инсульт занимает второе – третье место в структуре общей смертности населения, в нашей стране – второе, уступая лишь сердечно-сосудистой патологии [2, 6]. Наиболее распространённым вариантом среди всех видов инсульта является ишемическое поражение головного мозга, составляющее 70–80% общего числа острых нарушений мозгового кровообращения. Ишемический инсульт (ИИ) представляет собой гетерогенный клинический синдром [4]. Ишемические нарушения мозгового кровообращения развиваются в условиях активации гемостаза, также имеется их связь со структурными изменениями сосудистого русла [15]. Важная роль в патогенезе ОНМК отводится атеротромбозу и изменениям реологических свойств крови. На долю атеротромботических инсультов приходится 30-50% от общего числа ишемических инсультов [9].

Одним из центральных звеньев патофизиологии является усиление гемостатической активации с изменением реологических свойств крови и эндотелиальная дисфункция. Доказано, что функ-

ции эндотелия нарушаются раньше, чем появляются клинические и морфологические признаки атеросклероза. В настоящее время эндотелиальная дисфункция считается предиктором высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). [1, 5, 7, 10, 14].

Подходы к лекарственной терапии ишемического инсульта подробно освещены в соответствующих руководствах и клинических рекомендациях [21]. Убедительно доказано, что адекватная гипотензивная терапия существенно снижает риск инсультов. За последние годы несомненным успехом в этой области стало активное назначение антиагрегационных и антикоагулянтных препаратов при нарушениях сердечного ритма и застойной сердечной недостаточности. Однако довольно долгое время оставалась неясной целесообразность гиполипидемической терапии для профилактики мозговых инсультов. Данные доказательной медицины относят статины к одним из основных классов базисных препаратов для лечения ишемических и сосудистых заболеваний с высокой степенью доказательности. Тем не менее данный класс препаратов менее всего применяется при лечении ишемических заболеваний головного мозга. Воз-

можно, это связано с тем, что отсутствует достаточное количество исследований по применению статинов именно у пациентов с ишемическим инсультом, в то время как многочисленные исследования влияния ингибиторов ГМК-редуктазы на частоту сердечно-сосудистых событий [19] подтверждают безусловное лидерство этих препаратов в первичной и вторичной профилактике коронарной и цереброваскулярной болезни. Рекомендации по лечению гиперхолестеринемии, подготовленные NСЕР США [18], дают основание считать, что статины показаны большинству больных с атеросклеротической болезнью из групп риска в отношении развития любых тяжелых атеротромботических ишемических исходов.

Возможные механизмы, ответственные за превентивный эффект статинов в отношении инсультов, это и выраженный гиполипидемический эффект, способствующий замедлению и регрессии атеросклеротического процесса, в том числе и в сосудах головы и шеи; и ряд плеiotропных эффектов, обуславливающих стабилизацию атеросклеротических бляшек, улучшение функций эндотелия, уменьшение активности воспалительных и атеротромботических процессов [20,24]. Кроме того, в настоящее время все больше появляется исследований, связанных с изучением неврологического статуса при применении статинов. Для этого используются наиболее распространенные в международной практике шкалы: Rankin, MMSE, NIHSS [17]. Также широко обсуждаются данные о паллиативном эффекте статинов на церебральную гемодинамику и церебральную ауторегуляцию, которая осуществляется при посредничестве главным образом эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) [22].

Установлено наличие тесной связи между патологическими изменениями в сердце, сосудах и почках и подтверждено, что они обусловлены одинаковыми факторами риска: АГ, гипергликемией, дислипидемией и ожирением. Механические и химические повреждения, обусловленные перечисленными факторами риска, ускоряют прогрессирование сосудистых изменений, начальными проявлениями которых являются эндотелиальная дисфункция и атеросклероз. В дальнейшем возникает протеинурия, гипертрофия миокарда левого желудочка сердца и переходящие нарушения мозгового кровообращения, а конечным итогом является хроническая болезнь почек (ХБП), ИБС и инсульт. Эти изменения получили название кардиоваскулярно-ренального континуума. Эндотелиальная дисфункция – первое звено в патофизиологии кардиоваскулярно-ренального континуума, в основе которого лежит прогрессирующее поражение сосудов, усугубляющееся действием факторов риска и ведущее к

почечной недостаточности и обострению сердечно-сосудистых заболеваний. Немое течение атеросклероза у больных с ХБП с одной стороны и высокий уровень смертности больных с ХПН от сердечно-сосудистой патологии с другой делают очевидной необходимость раннего выявления дисфункции эндотелия у больных на ранних стадиях хронической болезни почек [3,13]. Таким образом, существует гипотеза, согласно которой терапия с целью обратного развития эндотелиальной дисфункции может привести к уменьшению частоты кардиоваскулярных событий и почечной недостаточности [12].

Ввиду того, что эндотелиальная дисфункция является фактором, способствующим развитию и прогрессированию атеросклероза, одной из актуальных задач современного лечения сосудистой патологии является выявление и коррекция нарушенных функций эндотелия.

Цель исследования: оценить в 12-месячном наблюдении смертность, частоту повторных кардиоваскулярных событий, динамику неврологического дефицита, эндотелиальной дисфункции и функционального состояния почек у пациентов с впервые возникшим ишемическим инсультом полшарной локализации при назначении симвастина в дозе 40 мг в сутки в остром периоде болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 210 пациентов (мужчин – 95, женщин – 115; средний возраст – $65,55 \pm 8,2$ лет) с впервые возникшим ОНМК по типу ишемии в каротидной системе, верифицированным с помощью компьютерной томографии (КТ) или МРТ головного мозга в острый период заболевания (в течение 24 – 48 часов от момента появления первых симптомов). Уровень сознания пациентов на момент включения был от ясного до умеренного оглушения (13 – 15 баллов по шкале Глазго). В исследование не включались пациенты с повторным ОНМК, геморрагическим инсультом, уровнем сознания менее 13 баллов по шкале Глазго, а также больные, имеющие прогностически неблагоприятные сопутствующие заболевания. В качестве комбинированной первичной конечной точки учитывались смерть больного, а также все случаи повторных сердечно-сосудистых событий и необходимость в повторной госпитализации. Вторичными конечными точками выступали летальность, динамика неврологического статуса и подсчет клеток десквамированного эндотелия. Пациенты были рандомизированы методом конвертов в две группы наблюдения. В группу I было включено 105 пациен-

тов, получавших стандартное лечение ишемического инсульта, не включавшего гиполипемические препараты (мужчин – 47, женщин – 58, средний возраст – $65,77 \pm 8,9$ лет). Группу II составили 105 человек (мужчин – 48, женщин – 57, средний возраст $65,29 \pm 7,3$ лет), которым в дополнение к стандартной терапии инсульта было назначено 40 мг симвастатина (Зокор-форте, MSD, Швейцария). Препарат применялся в вечерние часы один раз в сутки. Стандартная терапия включала антиагреганты (аспирин), нейротрофические препараты и нейромодуляторы, коррекцию артериальной гипертензии фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности (ХСН), для чего применялись ингибиторы АПФ, индапамид, бета-адреноблокаторы. Период наблюдения составил 12 месяцев, во время которых всем пациентам проводилось комплексное обследование в первые трое суток (визит включения), на 90, 180 и 360 день исследования. Производился контроль жизненно важных функций, отслеживалась динамика стандартных показателей крови, уровней общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и триглицеридов; неврологический статус оценивался по шкалам: Mini-Mental State Examination (MMSE), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Скандинавской. Всем пациентам в 1, 7, 21, 90, 180 и 360 день проводился подсчет клеток десквамированного эндотелия в плазме по методике Hladovec J. (1978) в модификации Н.Н. Петрищева и Л.П. Папаян (1999) [23]. Для оценки функции почек определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием формулы MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study). Активность ферментов печени: аланиновую трансаминазу (АЛТ), аспарагиновую трансаминазу (АСТ), креатинфосфокиназу (КФК) определяли в первые трое суток (визит включения), на 30, 90, 180 и 360 день исследования.

Проводили изучение качества жизни с использованием визуально-аналоговой 100 мм шкалы.

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартных методов вариационной статистики. Для сравнения величин применяли тест Стьюдента, Хи квадрат для анализа таблиц сопряженности, коэффициент линейной корреляции Пирсона (r). Достоверными считались различия, если полученное значение p для данного критерия (теста) ниже критического уровня значимости $\alpha=0,05$. Статистическую обработку исследования произвели на IBM PC совместимом компьютере с помощью программ STATISTICA® (Data analysis software system, StatSoft, Inc. 2004) версия 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

К 90 дню наблюдения из включенных в исследование 210 пациентов умерли 9 человек (6 в первой и 3 во второй группе). К середине наблюдения (180 сутки) эти показатели в группах составляли 11 и 8 человек соответственно ($p>0,05$). В конце периода наблюдения смертность среди пациентов I группы по-прежнему была выше, но эти различия не имели статистической значимости (19 умерших в I группе и 16 во II группе). Повторные сердечно-сосудистые события также наблюдались в обеих группах и в течение года составили за период наблюдения в первой группе 21,9% ($n=23$) и 16,19% ($n=17$) во второй группе, при $p>0,05$. Кроме того, в I группе было госпитализировано по различным причинам 22 пациента, во II группе 16 пациентов. Комбинированная конечная точка (смерть + повторные ССЗ + повторные госпитализации) была достигнута в 64 случаях в первой группе (60,9%), и в 49 (46,6%) во второй, при $p=0,037$ (рис. 1).

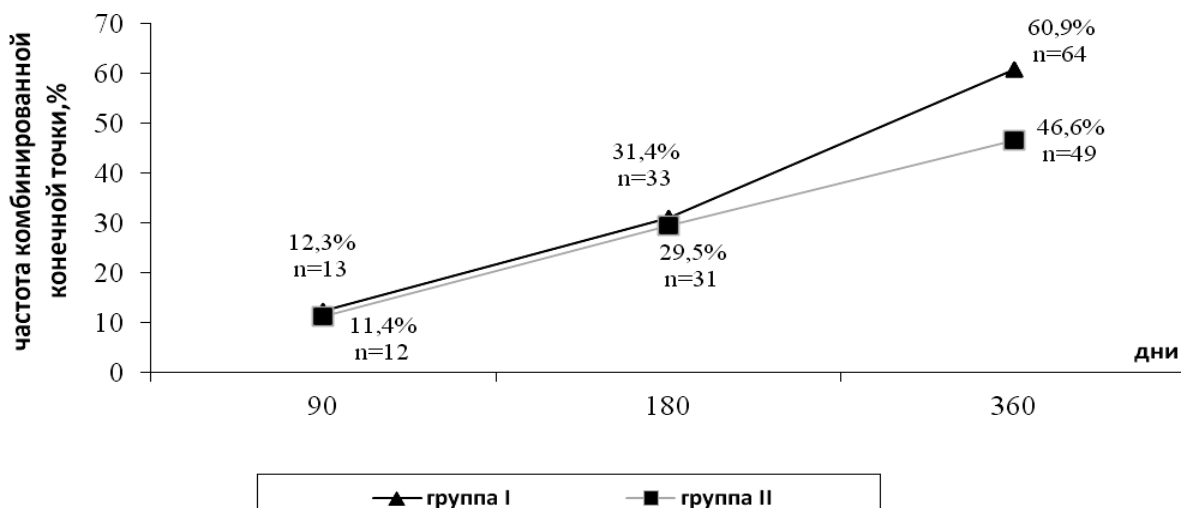


Рис. 1. Частота комбинированной конечной точки.

При поступлении изучаемые группы больных имели сходный липидный профиль (табл.1). На протяжении исследования в группе I все показатели липидного спектра не менялись. На фоне терапии симвастатином в группе II отмечено отчетливое снижение уровней ОХ, ТГ и ХС ЛПНП уже на 90 сутки наблюдения с последующим высокодостоверным достижением нормальных для больных высокого риска значений к 180 и 360 дню (табл.1).

Неврологический статус пациентов, оцениваемый с помощью шкал Скандинавской, MMSE и NIHSS, исходно не имел достоверных различий между группами. На протяжении всего периода наблюдения положительная динамика отмечалась в обеих группах наблюдения, однако наиболее выраженные позитивные изменения были зарегистрированы в группе пациентов, принимавших симвастатин. По Скандинавской шкале финальный прирост баллов оставил +39,61% - в группе I и +52,21% - в группе II ($p=0,01$); по шкале MMSE - +44,01% и +50,28% соответственно ($p=0,0003$). Снижение количества баллов по шкале NIHSS к концу наблюдения в итоге составило -50,59% у пациентов I группы, - 58,09% в группе симвастатина ($p=0,04$) (рис.2).

У пациентов в остром периоде полушарного ишемического инсульта имеет место нарушение функционального состояния эндотелия, проявляющееся повышением количества циркулирующих эндотелиоцитов в плазме крови. Так, при включении в исследование количество десквамированных клеток эндотелия составляло $17,51 \pm 5,8$ в группе I и $17,67 \pm 6,5$ в группе II ($p=0,8$). Финальное снижение эндотелиоцитов в поле зрения в группе больных, лечившихся симвастатином, составило 45,7%, в то время как на фоне

стандартной терапии - 13,3%, при $p=0,00001$ (рис. 3).

У больных с ИИ до начала лечения выявлено некоторое снижение СКФ, рассчитанной по формуле MDRD, - $76,2 \pm 21,8$ и $75,8 \pm 19,1$ мл/мин приведенные к $1,73 \text{ м}^2$ поверхности тела соответственно в группах I и II ($p=0,8$). К 90 суткам наблюдения в группе I регистрировалось незначительное увеличение СКФ, при $p>0,05$, с дальнейшим статистически недостоверным ростом по отношению к исходному уровню. На фоне терапии симвастатином достоверное и более выраженное повышение СКФ отмечено на протяжении всего периода наблюдения. На рис. 4 продемонстрирован итоговый прирост данного показателя.

Проведение корреляционного анализа продемонстрировало наличие определенных связей между некоторыми показателями. Так исходно (до начала терапии) имелись положительные корреляции между количеством десквамированных клеток эндотелия и уровнем общего холестерина в обеих группах наблюдения: $r=0,31$ ($p=0,001$), $r=0,24$ ($p=0,02$) соответственно; а также положительные корреляции умеренной выраженности между количеством десквамированных эндотелиоцитов и ХС ЛПНП исходно в 1-й группе: $r=0,22$ ($p=0,03$), во второй группе: $r=0,29$ ($p=0,04$). Отрицательные взаимосвязи выявлены между количеством десквамированных клеток эндотелия и СКФ исходно в первой группе: $r=-0,27$ ($p=0,007$), во второй группе: $r=-0,22$ ($p=0,03$).

Итак, полученные в ходе проведенного анализа данные указывают на наличие ассоциаций между проявлениями дисфункции эндотелия, дислипидемией и нарушением функционального состояния почек при ИИ, что подтверждает известную концепцию кардиоваскулярно-ренального

Таблица 1

Динамика показателей липидного спектра ($M \pm m$, ммоль/л)

Показатель	День исследования	Группа I	Группа II
ОХ, ммоль/л	1	5.16 ± 1.6	5.46 ± 1.3
	90	5.0 ± 1.08	$5.22 \pm 1.0^*$
	180	5.06 ± 0.7	$4.91 \pm 1.2^{***}$
	360	5.07 ± 0.7	$4.72 \pm 0.7^{***} \uparrow\uparrow$
Х-ЛПНП, ммоль/л	1	2.21 ± 0.9	2.21 ± 0.6
	90	2.17 ± 0.5	$2.04 \pm 0.4^*$
	180	2.25 ± 0.4	$1.94 \pm 0.7^{***} \uparrow\uparrow\uparrow$
	360	2.12 ± 0.4	$1.83 \pm 0.8^{***} \uparrow\uparrow\uparrow$
ТГ, ммоль/л	1	1.09 ± 0.2	1.15 ± 0.4
	90	0.96 ± 0.3	$1.07 \pm 0.3^* \uparrow\uparrow$
	180	0.94 ± 0.3	$0.99 \pm 0.4^{***}$
	360	1.02 ± 0.3	$0.96 \pm 0.4^{***}$

Примечание: ОХ - общий холестерин, Х-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ТГ – триглицериды; * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ (по сравнению с исходными значениями); $\uparrow p<0,05$, $\uparrow\uparrow p<0,01$, $\uparrow\uparrow\uparrow p<0,001$ (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы).

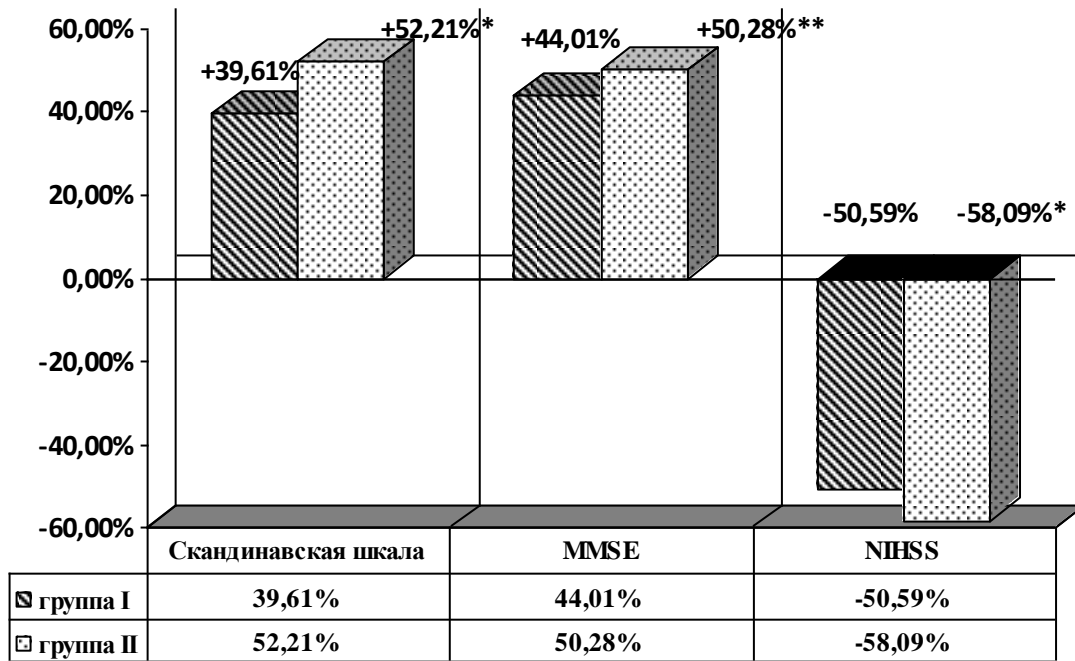


Рис. 2. Изменение показателей неврологического статуса в конце исследования, %.
Примечание: $p < 0,05$, $**p < 0,01$ (при сравнении групп).

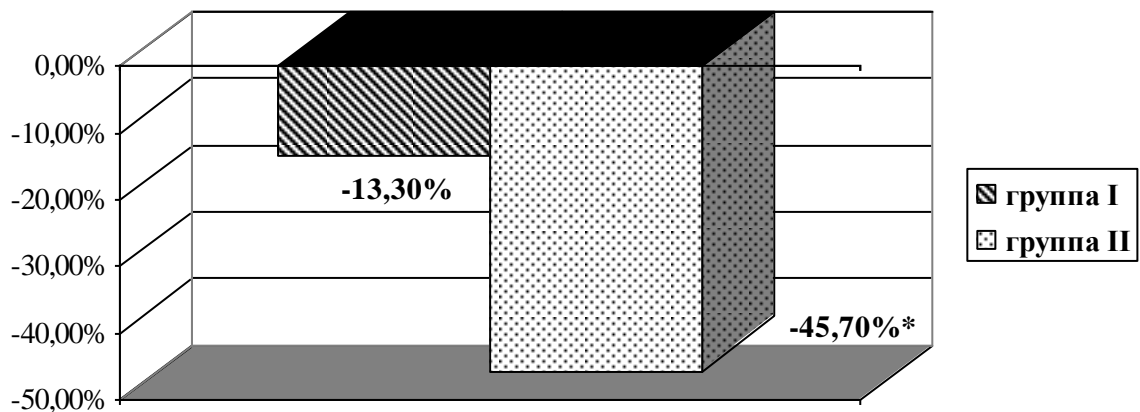


Рис. 3. Изменение числа клеток десквамированного эндотелия в конце исследования, %.
Примечание: $*p < 0,001$ (при сравнении групп).

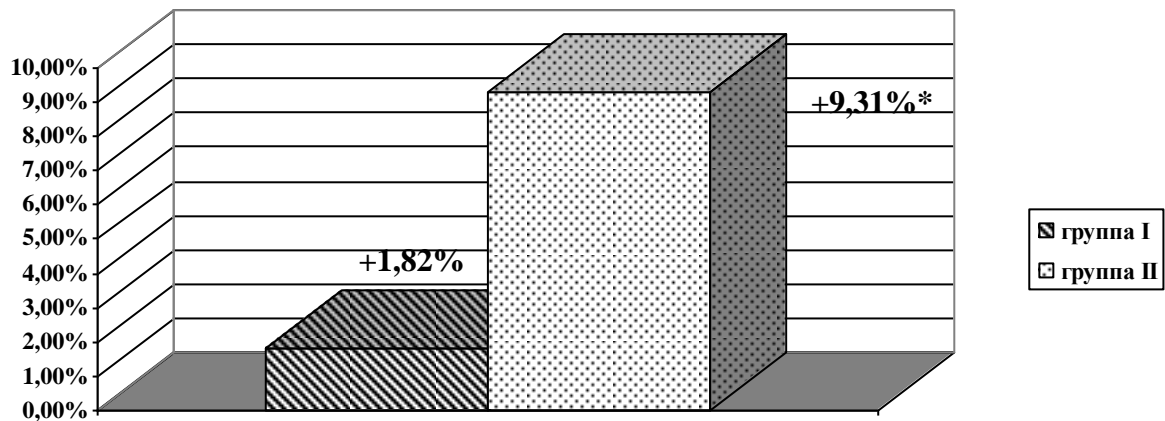


Рис. 4. Изменение СКФ в конце исследования, %.
Примечание: $*p < 0,05$ (при сравнении групп).

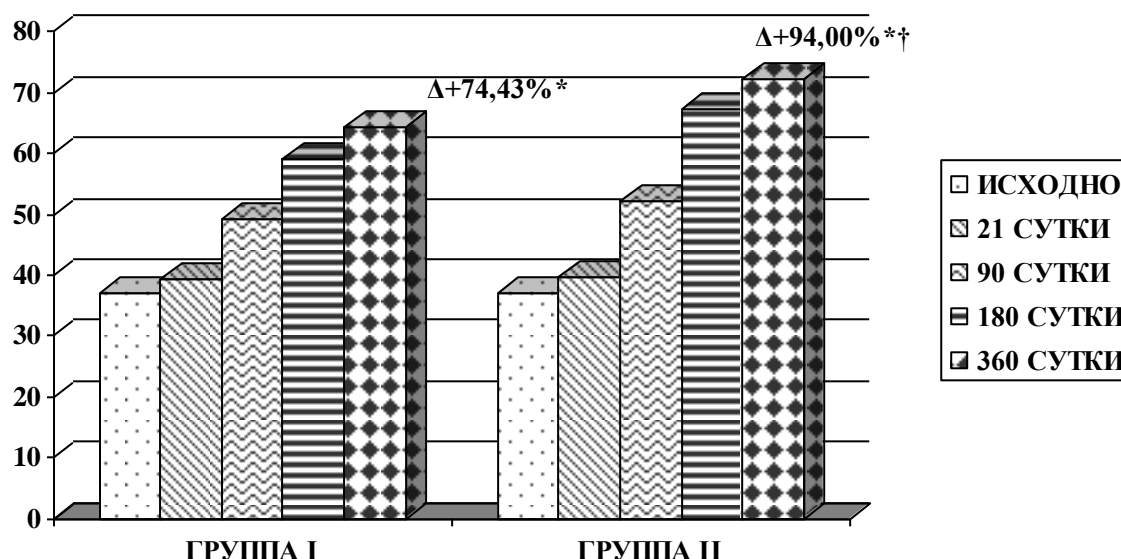


Рис. 5. Динамика качества жизни у больных (100-мм шкала).

Примечание: * $p < 0,01$, по сравнению с исходными данными; † $p < 0,05$, при сравнении групп

континуума [16]. Следовательно, применение препаратов, уменьшающих проявления ЭД, в частности статинов, может привести к уменьшению частоты сердечно-сосудистых событий, почечной недостаточности и улучшить прогноз пациентов, перенесших ИИ.

Сходная положительная динамика отмечена в обеих группах пациентов в отношении повышения уровня оценки своего самочувствия по 100 - мм шкале. Обращает на себя внимание факт, что на фоне терапии симвастатином в итоге (360 суток) наблюдался больший прирост показателя - $\Delta = +94,0\%$, против $\Delta = +74,43\%$ в группе I ($p = 0,03$). Вероятно, это обусловлено большей редукцией неврологического дефицита, суммарно зарегистрированного по анализируемым шкалам в группе пациентов, дополнительно принимавших статины (рис. 5).

Статистически достоверных изменений средних значений АЛТ, АСТ и КФК не выявлено. Нежелательных побочных явлений, потребовавших отмены препаратов, за весь период наблюдения не зарегистрировано.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Длительная терапия симвастатином (как минимум на протяжении 12 месяцев) в комплексе с сопутствующей нейропротекторной и антигипертензивной терапией у пациентов с перенесенным ИИ приводит в совокупности к уменьшению количества клинически значимых событий (инсультов, острых инфарктов миокарда, ТЭЛА, госпитализаций по любой причине);

2. В остром периоде полушарного ишемического инсульта у пациентов имеет место нарушение функционального состояния эндотелия, про-

являющееся повышением количества циркулирующих эндотелиоцитов в плазме крови;

3. Раннее назначение 40 мг симвастатина больным в острой фазе ишемического инсульта наряду с сопутствующей нейропротекторной и антигипертензивной терапией уже в периоде реабилитации (90-й день), приводит к выраженным позитивным сдвигам, которые заключаются в нормализации липидного спектра и улучшении неврологического статуса, оцениваемого при помощи Скандинавской шкалы, NIHSS, MMSE, а также в более возросшей самооценке состояния здоровья у пациентов, принимавших симвастатин;

4. В остром периоде ишемического инсульта установлена достоверная умеренная взаимосвязь между числом клеток десквамированного эндотелия и снижением скорости клубочковой фильтрации. На фоне терапии симвастатином у больных с перенесенным ИИ можно ожидать более выраженное улучшение функционального состояния почек в виде повышения СКФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний // Сердечная недостаточность. – 2003. – № 1. – С. 22-25.
2. Вахнина Н.В. Лечение ишемического инсульта // Русский медицинский журнал. – 2008. – № 12. – С. 1641-1644.
3. Волгина Г.В., Поперечных Ю.В., Бикбов Б.Т., Ушакова А.И., Китаева Ю.В., Грябина Н.А., Томила Н.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической почечной недостаточностью // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 252-259

4. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. // *Болезни нервной системы. Руководство для врачей* / Под ред. Н.Н. Яхно. – М. : Медицина, 2005. – Т.1. – С. 231-302.
5. *Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция* / Под ред. проф. Н.Н. Петрищева. – СПб. : Изд-во СПбГМУ, 2003.
6. Дранкина О.М. Мозговой инсульт: взгляд из терапевтического окна. // *Consilium Medicum*. – 2011. – Т. 13, № 10. – С. 119-122.
7. Затеициков Д.А. Лекция: Дисфункция – есть ли связь с патогенезом атеросклероза и его осложнений? [Электронный ресурс] // *Русский медицинский сервер*. – Режим доступа: <http://www.rusmedserv.com/cardio/endotel.htm>, свободный (05.12.2008).
8. Исайкин А.И. Патогенетические аспекты терапии ишемического инсульта // *Трудный пациент*. – 2010. – № 4. – С. 21-25.
9. Комиссарова С.Д., Киселева А.В., Лукашевич Г.Г., Васенина Е.Д. Состояние агрегации тромбоцитов в острой стадии ишемического инсульта // *Медицина в Кузбассе*. – 2009. – № 10. – С. 40
10. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю. Эндотелиальная дисфункция // *Кровообращение и гемостаз*. – 2003. – № 2. – С. 4-15.
11. Котова О.В. Профилактика инсультов: неучтенные возможности // *Русский медицинский журнал*. – № 10. – С. 514-516.
12. Мовчан Е.А. Дисфункция эндотелия и тромбоцитов при хронической болезни почек // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2008. – Прил. 2. – С. 88-96.
13. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза // *Тер. архив*. – 2007. – № 6. – С. 5-10.
14. Суслина З.А., Танашиян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. – М. : Мед. книга, 2005. – 248 с.
15. Суслина З.А., Танашиян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Медицинская книга, 2005. – 248 с.
16. *Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска*. Российские рекомендации // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2008. – Т. 7, № 6. – Прил. 3.
17. Baigent C., Keech A., Kearney P.M., Blackwell L., Buck G., Pollicino C., Kirby A., Sourjina T., Peto R., Collins R., Simes R., *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators*. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomized trials of statins // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366, № 9493. – P. 1267-1278.
18. Boos C.J., Soor S.K., Kang D., Lip G.Y.N. Relationship between circulating endothelial cells and the predicted risk of cardiovascular events in acute coronary syndromes // *Eur Heart J*. – 2007. – Vol. 28, № 9. – P. 1092-1101.
19. *Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults*. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA*. – 2001 – Vol. 285, № 19 – P. 2486-2497. doi:10.1001/jama.285.19.2486.
20. Fuentes B., Martínez-Sánchez P., Díez-Tejedor E. Lipid-lowering drugs in ischemic stroke prevention and their influence on acute stroke outcome. // *Cerebrovasc Dis*. – 2009. – Vol. 27, Suppl 1. – P. 126-33
21. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J., Albers G.W., Bush R.L., Fagan S.C., Halperin J.L., Johnston S.C., Katzan I., Kernan W.N., Mitchell P.H., Ovbiagele B., Palesch Y.Y. *et al*. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack. // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42. – P. 227-276.
22. Giannopoulos S., Katsanos A.H., Tsvigoulis G., Marshall R.S. Statins and cerebral hemodynamics // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 2012. – Vol. 32, № 11. – P. 1973-1976.
23. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions // *Physiol Bohemoslov*. – 1978. – Vol. 27. – P. 140-144.
24. Stead L.G., Vaidyanathan L., Kumar G., Bellolio M.F., Brown R.D. Jr, Suravaram S., Enduri S., Gilmore R.M., Decker W.W. Statins in ischemic stroke: just low-density lipoprotein lowering or more? // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2009. – Vol. 18. – P. 124-127