

А.Ю. Малыгин^{1*}, А.Л. Хохлов²¹МУЗ «Государственная клиническая больница № 8», г. Ярославль²ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия», кафедра клинической фармакологии

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИМВАСТАТИНА В ТЕРАПИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВОЗНИКШИМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Резюме

Целью данного исследования было оценить смертность, частоту повторных кардиоваскулярных событий, динамику неврологического дефицита, эндотелиальной дисфункции и функционального состояния почек у пациентов с впервые возникшим ИИ при назначении симvastатина 40 мг в остром периоде болезни. Показано, что назначение 40 мг симvastатина (препарат Зокор форте) больным в острой фазе ИИ наряду с сопутствующей нейропротекторной и антигипертензивной терапией способствует уменьшению количества повторных кардиоваскулярных катастроф, положительной динамике неврологического статуса и регрессу проявлений эндотелиальной дисфункции, ассоциированному с улучшением функции почек.

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

Abstract

Aim of this study was to estimate mortality and frequency of recurrent cardiovascular events, dynamics of neurological deficit, endothelial dysfunction and renal function in patients with the first-time ischemic stroke treated with simvastatin 40 mg/day in acute period of the disease. Simvastatin 40 mg/day (Zokor forte) prescribed along with neuroprotective and antihypertensive treatment in acute stage of ischemic stroke leads to lowering of recurrent cardiovascular events number, positive dynamics of neurological status, regression of endothelial dysfunction, associated with improved renal function.

Key words: ischemic stroke, endothelial dysfunction, renal function, cardiovascular events, simvastatin, Zokor forte.

ОНМК — острые нарушения мозгового кровообращения, ИИ — ишемический инсульт, ХС — холестерин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССС — сердечно-сосудистые события, СКФ — скорости клубочковой фильтрации, ОХ — общий холестерин, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, АЛТ — аланиновая трансаминаза, АСТ — аспарагиновая трансаминаза, КФК — креатинфосфокиназа, ИМ — инфаркт миокарда, ТЭЛА — тромбоэмболия лёгочной артерии, ТГ — триглицериды, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ГМГ — гидроксиметилглутарил-редуктаза.

Одними из наиболее распространённых патологических состояний в неврологической практике и клинической медицине в целом являются ОНМК [9, 16]. Ежегодно инсульт развивается не менее чем у 5,6–6,6 млн человек [3, 12, 18], выступая третьей по частоте причиной смертности населения в развитых странах, а также является причиной наиболее тяжёлых форм инвалидизации [7, 8, 13, 15, 24]. Среди всех видов инсульта преобладают ишемические поражения мозга. На долю ИИ приходится до 80% от числа всех случаев ОНМК [4, 8, 14].

Согласно современным представлениям ИИ является полиэтиологическим и патогенетически раз-

нородным клиническим синдромом [2, 4]. Активное изучение этапов «ишемического каскада» привело к углублению представлений о сложности, динамичности, взаимосвязи сложных биохимических реакций, лежащих в его основе. Ишемические нарушения мозгового кровообращения развиваются в условиях активации гемостаза, также имеется их связь со структурными изменениями сосудистого русла [14]. В последние годы показано, что важным патогенетическим звеном в развитии как острых, так и хронических цереброваскулярных заболеваний является усиление гемостаза с изменением реологических свойств крови, а также эндотелиаль-

*Контакты. E-mail: doc_mal@rambler.ru. Телефон: (4852) 44-79-12

ная дисфункция (структурные и функциональные изменения эндотелия, неадекватное образование и/или высвобождение эндотелием различных биологически активных веществ) [5, 6]. Сосудистый эндотелий, являясь медиатором сосудистых, в том числе острых цереброваскулярных заболеваний, представляется терапевтической мишенью, что позволяет предотвратить развитие и прогрессирование патологического процесса на уровне сосудистого звена [49].

Данные доказательной медицины относят статины к одним из основных классов базы 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. Возможно, это связано с тем, что отсутствует достаточное количество исследований по применению статинов именно у пациентов с ИИ, в то время как имеет место широкое применение ингибиторов ГМГ-редуктазы у больных с острым коронарным синдромом и других формах ишемической болезни сердца и т.д. Однако последние рекомендации по лечению гиперхолестеринемии, подготовленные National Cholesterol Education Program (NCEP) США [22], дают основание считать, что статины показаны большинству больных с атеросклеротической болезнью из групп риска в отношении развития любых тяжёлых атеротромботических ишемических исходов. Более того, повышенный уровень ХС не должен считаться обязательным параметром для назначения гиполипидемической терапии. Можно предположить, что помимо снижения уровня ХС польза от терапии статинами определяется множественностью их действия: улучшением эндотелиальной функции, умеренным антигипертензивным и антиагрегантным эффектом [4, 16].

В качестве маркера неблагоприятного прогноза у пациентов с ССЗ рассматривается снижение СКФ [40, 44]. Даже самые ранние субклинические нарушения функции почек являются независимым фактором риска ССО и смерти, а также повторных осложнений у пациентов с ССЗ [17, 20].

Ранняя и быстрая диагностика эндотелиальной дисфункции, которой отводится большая роль в развитии ССЗ в целом и инсультов в частности, может послужить важным подспорьем в дальнейшем лечении.

Цель данного 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 ИИ полушарной локализации при назначении симvastатина в дозе 40 мг в сутки в остром периоде болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 210 пациентов (мужчин — 95, женщин — 115; средний возраст $65,55 \pm 8,2$ года) с впервые возникшим ОНМК по типу ишемии в каротидной системе, верифицированным с помощью КТ или МРТ головного мозга в острый период заболевания (в течение 24–48 ч от момента появления первых симптомов). Уровень сознания пациентов на момент включения был от ясного до умеренного оглушения (13–15 баллов по шкале комы 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 ССС и необходимость в повторной госпитализации. Вторичными конечными точками выступали летальность, динамика неврологического статуса и подсчёт клеток десквамированного эндотелия.

Пациенты были рандомизированы методом конвертов в две группы наблюдения. В 1-ю группу было включено 105 пациентов, получавших стандартное лечение ИИ (мужчин — 47, женщин — 58, средний возраст $65,77 \pm 8,9$ года). 2-ю группу составили 105 человек (мужчин — 48, женщин — 57, средний возраст $65,29 \pm 7,3$ года). Этим больным в дополнение к стандартной терапии инсульта было назначено 40 мг симvastатина (Зокор форте, MSD, Швейцария). Препарат применялся в вечерние часы 1 раз в сутки. Стандартная терапия включала антиагреганты (аспирин), нейротрофические препараты и нейромодуляторы, коррекцию артериальной гипертонии, фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности. Период наблюдения составил 12 месяцев, во время которых всем пациентам проводилось комплексное обследование в первые трое суток (визит включения), на 90-й, 180-й и 360-й дни исследования. Производился контроль жизненно важных функций, отслеживалась динамика стандартных показателей крови, уровней ОХ, ХС ЛПНП и ТГ, неврологический статус оценивался по шкалам: Mini-Mental State Examination (MMSE), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Скандинавской. Активность ферментов печени: АЛТ, АСТ, КФК определяли в первые трое суток (визит включения), на 30, 90, 180 и 360 день исследования. Всем пациентам в 1, 7, 21, 90, 180 и 360 день проводился подсчёт клеток десквамированного эндотелия в плазме. Для оценки функции почек определяли СКФ с использованием формулы MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) [24].

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартных методов вариационной статистики. Для сравнения величин применяли

t тест Стьюдента, Хи квадрат для анализа таблиц сопряженности. 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 И ОБСУЖДЕНИЕ

Из включённых в исследование 240 пациентов к 90 дню наблюдения умерли 9 больных (6 в 1-й и 3 во 2-й группе). К середине наблюдения (180-е сутки) эти показатели в группах составляли 11 и 8 человек соответственно ($p > 0,05$). В конце периода наблюдения смертность среди пациентов 1-й группы по-прежнему была выше, но эти различия не имели статистической значимости (19 умерших в 1-й группе и 16 во 2-й группе) (табл. 1).

Таблица 1. Частота летальных событий за время исследования

Заболевание	1-я группа (n = 105)	2-я группа (n = 105)	p
Смерть от ИИ в стационаре, n (%)	4 (3,8%)	3 (2,8%)	0,70
Повторный ИИ, n (%)	9 (8,5%)	8 (7,6%)	0,80
ОИМ, n (%)	6 (5,7%)	5 (4,7%)	0,75
Всего, n (%)	19 (18,09%)	16 (15,2%)	0,57

Повторные ССС также наблюдались в обеих группах и в течение года составили за период наблюдения в 1-й группе 21,9% ($n = 23$) и 16,19% ($n = 17$) во 2-й группе, $p > 0,05$ (табл. 2).

Таблица 2. Частота нежелательных ССС за время исследования

Заболевание	1-я группа (n = 105)	2-я группа (n = 105)	p
ИИ, n(%)	14 (13,3%)	8 (7,6%)	0,17
Геморрагический инсульт n (%)	0	1 (0,9%)	0,31
ИМ, n (%)	9 (8,5%)	7 (6,6%)	0,60
ТЭЛА, n (%)	0	1 (0,9%)	0,31
Всего, n (%)	23 (21,9%)	17 (16,1%)	0,29

Кроме того, в 1-й группе было госпитализировано по различным причинам 22 пациента, во 2-й груп-

пе 16 пациентов. Таким образом, комбинированная конечная точка (смерть + повторные ССЗ + повторные госпитализации) была достигнута в 64 случаях в 1-й группе (60,9%) и в 49 (46,6%) во 2-й ($p = 0,037$) (рис. 1).

При поступлении изучаемые группы больных имели сходный липидный профиль. На протяжении исследования в 1-й группе все показатели липидного спектра не менялись. На фоне терапии симвастатином во 2-й группе отмечено отчётливое снижение уровней ОХ, ТГ и ХС ЛПНП уже на 90-е сутки наблюдения с последующим высокодостоверным достижением нормальных для больных высокого риска значений к 180-му и 360-му дню (табл. 3).

Таблица 3. Динамика показателей липидного спектра (ммоль/л) ($M \pm m$)

Показатель	День исследования	1-я группа	2-я группа
ОХ, ммоль/л	1	5,16 $\pm$ 1,6	5,46 $\pm$ 1,3
	90	5,0 $\pm$ 1,08	5,22 $\pm$ 1,0*
	180	5,06 $\pm$ 0,7	4,91 $\pm$ 1,2 ***
	360	5,07 $\pm$ 0,7	4,72 $\pm$ 0,7****†
Х ЛПНП, ммоль/л	1	2,21 $\pm$ 0,9	2,21 $\pm$ 0,6
	90	2,17 $\pm$ 0,5	2,04 $\pm$ 0,4*
	180	2,25 $\pm$ 0,4	1,94 $\pm$ 0,7****†
	360	2,12 $\pm$ 0,4	1,83 $\pm$ 0,8 ****†
ТГ, ммоль/л	1	1,09 $\pm$ 0,2	1,15 $\pm$ 0,4
	90	0,96 $\pm$ 0,3	1,07 $\pm$ 0,3 *††
	180	0,94 $\pm$ 0,3	0,99 $\pm$ 0,4***
	360	1,02 $\pm$ 0,3	0,96 $\pm$ 0,4 ***

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ (по сравнению с исходными значениями); † — $p < 0,05$, †† — $p < 0,01$, ††† — $p < 0,001$ (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы)

Число клеток десквамированного эндотелия подсчитывалось в динамике с использованием методики J. Hladovics [23]. На фоне стандартного лечения в 1-й группе, хотя и наблюдалось достоверное уменьшение количества эндотелиоцитов через 1 и 3 недели лечения, в дальнейшем число их даже возросло, хотя и осталось статистически значимо

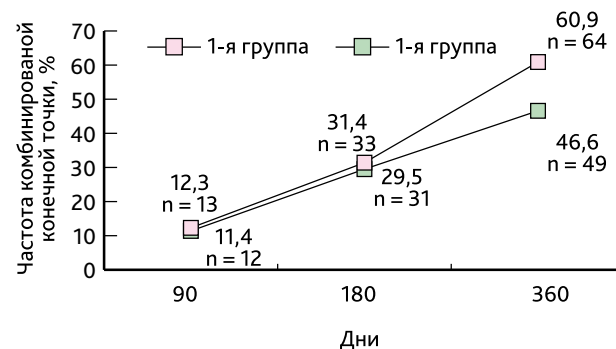


Рисунок 1. Частота комбинированной конечной точки

Механизм эндотелий-протективного действия препарата Зокор форте

Положительное влияние высокодозированного симвастатина (Зокор форте) на сосудистую стенку обусловлено повышением резистентности эндотелиоцитов к действию окислённых ЛПНП и тромбин-зависимой перестройке цитоскелета эндотелиоцитов. Зокор форте предупреждает повышение адгезивной способности клеток эндотелия, а также снижает проницаемость сосудистой стенки. Кроме того, Зокор форте уменьшает продукцию эндотелиоцитами хемоаттрактантов и местных медиаторов воспаления и перестраивает обмен кальция внутри клеток эндотелия. Это снижает выраженность влияния вазоконстрикторных биологически активных молекул на сократительную способность гладкомышечных элементов сосудистой стенки.

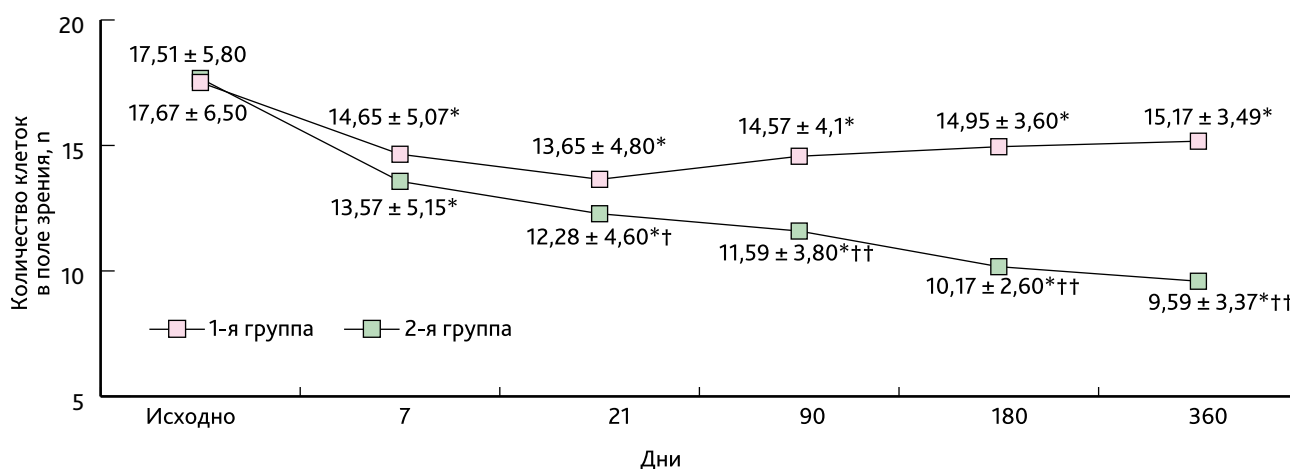
ниже по отношению к исходному уровню. Напротив, во 2-й группе достоверное уменьшение числа клеток десквамированного эндотелия после недели приёма симвастатина продолжало выражено регрессировать и составило в конце периода наблюдения $9,59 \pm 3,37$ против $17,67 \pm 6,5$ клеток исходно ($p < 0,001$). Динамика количества эндотелиоцитов в поле зрения представлена на рис. 2, который демонстрирует финальное снижение этого показателя на 45,7% в группе больных, лечившихся симвастатином, и только на 13,3% у пациентов на фоне стандартной терапии.

Динамику неврологического статуса больных оценивали с помощью шкал: Скандинавской, MMSE и NIHSS. По каждой из них исходный неврологический статус пациентов не имел достоверных различий между группами. При оценке неврологического статуса по Скандинавской шкале (Scandinavian Stroke Study Group, 1985) учитывается уровень сознания, ориентированность, речь, движение глаз, паралич лицевого нерва, походка; сила в баллах в руке, кисти, ноге, стопе. Оценка этих показателей в исследуемых группах продемонстрировала позитивное влияние как стандартного, так и дополненного назначением статина лечения. В каждой из

групп отмечалось достоверное нарастание баллов к 90-му и далее к 180-му и 360-му дню наблюдения. Однако это нарастание было более быстрым и выраженным у пациентов, получавших Зокор форте. Абсолютные показатели оценки в этой группе были достоверно выше, чем в 1-й группе в конце исследования (рис. 3).

Шкала Mini Mental State Examination — MMSE (M. Folstein et al., адаптированная, 1985) в баллах оценивает основные показатели когнитивных функций (ориентация, восприятие, внимание и счёт, память, речь, чтение и письмо), затем подсчитывается суммарный балл (может составлять от 0 до 30). Более высокий суммарный балл свидетельствует о более высокой сохранности когнитивных функций. При оценке ментальных функций включённых в исследование пациентов также отмечалось более раннее восстановление когнитивных способностей у больных, принимающих Зокор форте (рис. 4).

Шкала NIHSS оценивает уровень сознания и элементарные когнитивные функции (память, внимание), а также основные неврологические нарушения (парезы, нарушения зрения, чувствительность). В отличие от двух других шкал, в которых положи-



Примечание. * — $p < 0,001$ (по сравнению с исходными значениями), † — $p < 0,05$, †† — $p < 0,001$ (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы).

Рисунок 2. Динамика числа клеток десквамированного эндотелия

тельную динамику в состоянии больных с нарушением мозгового кровообращения отражает максимальное число баллов, позитивная оценка по NIHSS подразумевает их минимизацию. В нашем исследовании улучшение показателей по шкале NIHSS было зафиксировано также в каждой из групп, но у пациентов 2-й группы, получавших Зокор форте, это улучшение было более отчётливым. При этом межгрупповое различие показателей было достоверным ($p = 0,04$) (рис. 5).

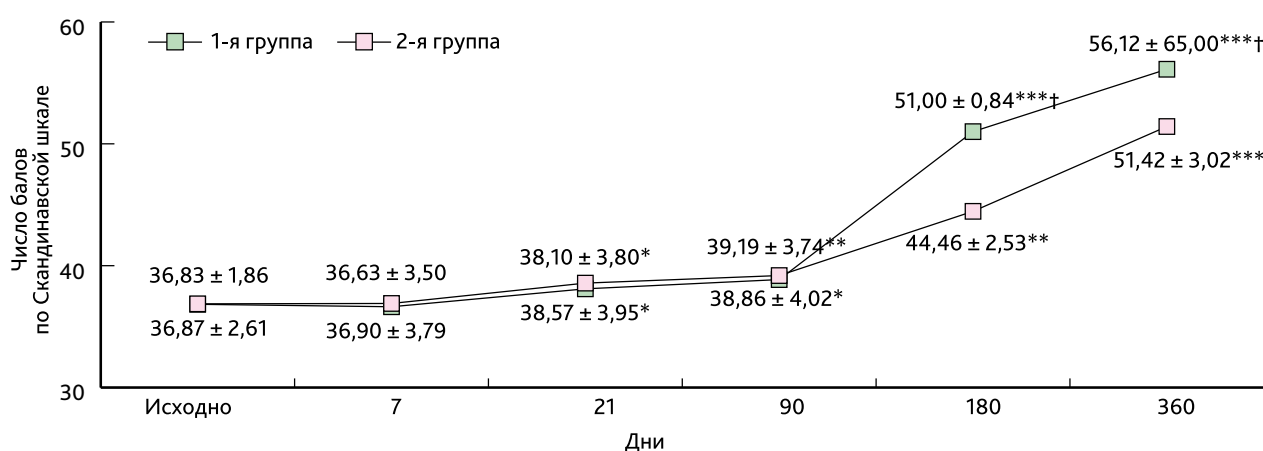
Исходно у пациентов обеих групп имело место умеренное снижение СКФ. На фоне стандартного лечения в 1-й группе наблюдалось некоторое увеличение СКФ к 90-м суткам наблюдения при $p > 0,05$ с дальнейшим статистически незначимым ростом

по отношению к исходному уровню. В группе, получавшей Зокор форте, достоверное повышение данного показателя отмечено на протяжении всего периода наблюдения (рис. 6).

Статистически достоверных изменений средних значений АЛТ, АСТ и КФК не выявлено (табл. 4). Нежелательных побочных явлений, потребовавших отмены препаратов, за весь период наблюдения не зарегистрировано.

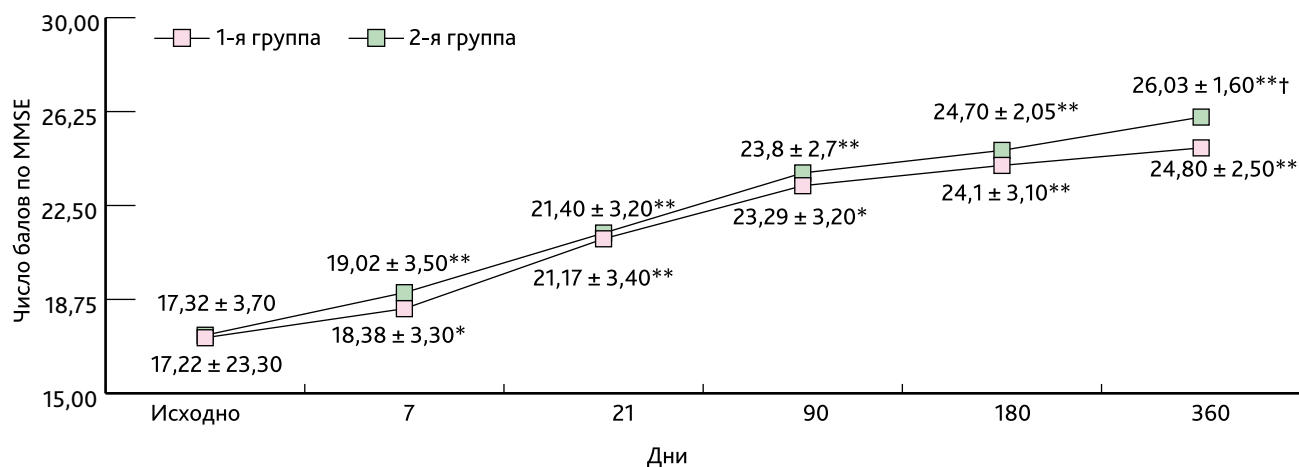
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стратегия вторичной профилактики цереброваскулярных нарушений заключается в выявлении



Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ (по сравнению с исходными значениями), † — $p < 0,05$ (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы).

Рисунок 3. Динамика неврологического статуса по Скандинавской шкале (баллы)



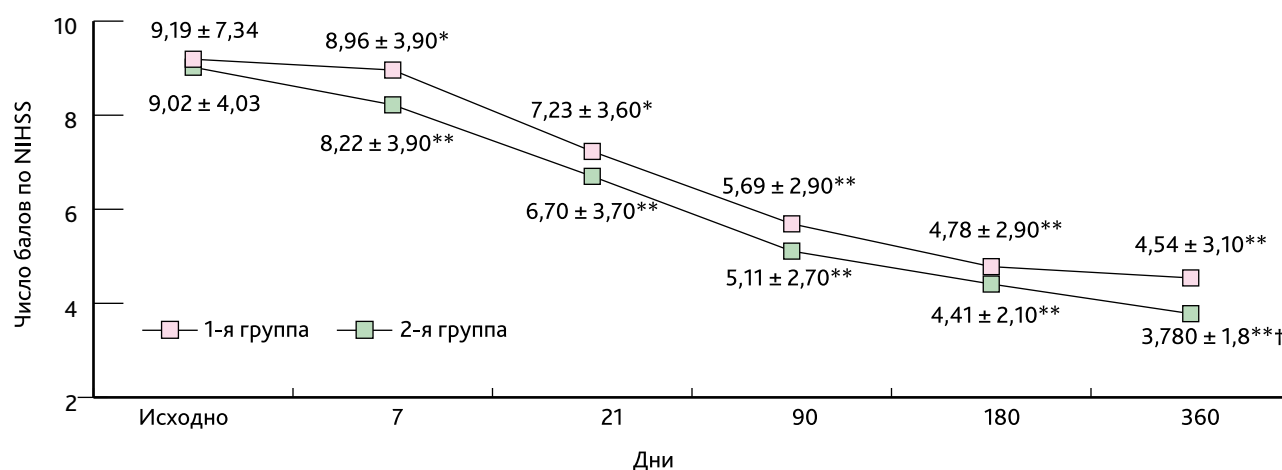
Примечание. * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$ (по сравнению с исходными значениями), † — $p < 0,001$ (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы).

Рисунок 4. Динамика неврологического статуса по шкале MMSE (баллы)

Таблица 4. Динамика ферментов печени в процессе исследования ($M \pm m$)

Показатель	День исследования	1-я группа	2-я группа
АЛТ, МЕ/л	1	27,64 ± 1,9	30,47 ± 2,85
	30	28,1 ± 2,18	32,42 ± 3,96
	90	27,81 ± 1,89	31,39 ± 3,42
	180	26,79 ± 1,81	30,91 ± 2,76
	360	26,96 ± 1,94	30,84 ± 2,91
АСТ, МЕ/л	1	26,92 ± 2,74	29,39 ± 2,59
	30	28,72 ± 2,81	33,62 ± 4,12
	90	26,75 ± 2,83	31,71 ± 3,97
	180	26,51 ± 2,76	31,88 ± 3,35
	360	27,17 ± 2,69	32,14 ± 3,15
КФК, Ед/л	1	97,6 ± 5,7	92,8 ± 4,6
	30	100,8 ± 5,96	101,6 ± 6,1
	90	108,6 ± 6,25	110,1 ± 6,2
	180	111,3 ± 6,37	117,2 ± 7,6
	360	115,9 ± 7,45	117,6 ± 7,62

Примечание: все изменения статистически не значимы.



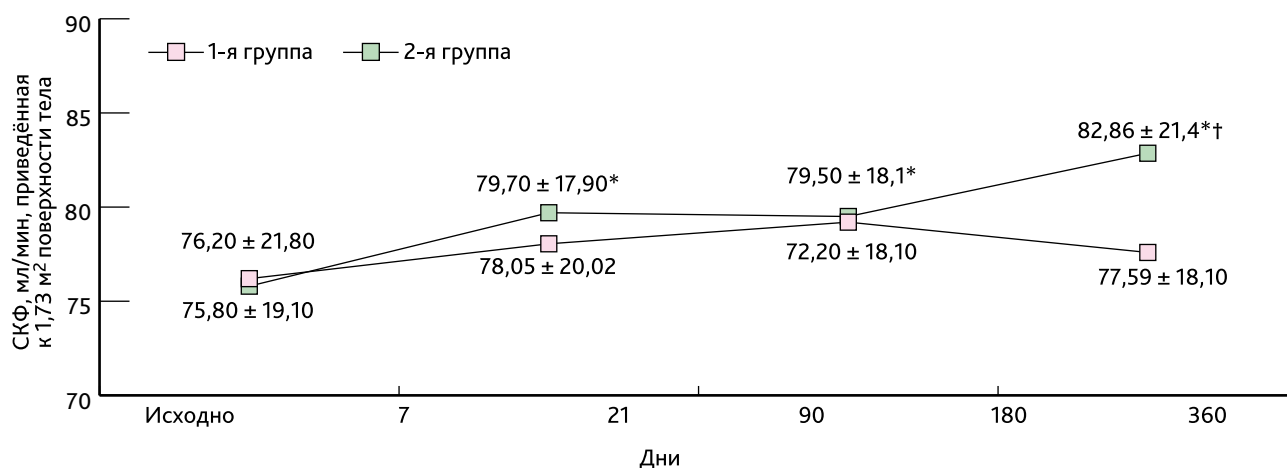
Примечание. * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$ (по сравнению с исходными значениями),
† — $p < 0,05$ (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы)

Рисунок 5. Динамика неврологического статуса по шкале NIHSS (баллы)

ранних предикторов прогноза тяжести инсульта, в качестве которых может выступать определение числа десквамированных эндотелиальных клеток, создании максимальной защиты сосудистой стенки от прогрессирования атеросклероза и воздействия на процессы тромбообразования.

В нашем исследовании раннее назначение препарата Зокор форте больным в острой фазе ИИ, наряду с сопутствующей нейропротекторной и антигипертензивной терапией, уже в периоде реабилитации (60-й день), привело к выраженным позитивным изменениям, которые заключались в нормализации липидного спектра и улучшении неврологического статуса. Кроме того, активная гиполипидемическая терапия сопровождалась регрессом проявлений эндотелиальной дисфункции, что нашло отражение в

значительном уменьшении количества циркулирующих в крови клеток десквамированного эндотелия, а также в улучшении функции почек. Важно, что зафиксированные к 60-му дню положительные характеристики нарастали в дальнейшем и статистически значимо отличались от таковых у больных из группы, не получавшей Зокор форте. При этом отмечена хорошая переносимость препарата и отсутствие клинически значимых нежелательных реакций. Полагаем, что достигнутые результаты определяются как воздействием примененного препарата из группы статинов (высокодозированного симвастатина Зокор форте) на липидный обмен, так и, возможно, даже в большей степени, его плеiotропными эффектами — прежде всего способностью улучшать эндотелиальную функцию, антитромбическим и реопротекторным действием.



Примечание. * — $p < 0,05$ (по сравнению с исходными значениями);

† — $p < 0,05$ (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы).

Рисунок 6. Динамика СКФ

Список литературы

- Волошин П.В., Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии. Харьков, 2006.
- Ворлоу Ч.П., Деннис М.С., ван Гейн Ж. и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. Пер. с англ. под ред. А.А. Скоромца и В.А. Сорокоумова. СПб.: Политехника, 1998.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. и др. Эпидемиология инсульта в России // Consilium Medicum. 2003. № 5. С. 5.
- Дамулин И.В., Парфёнов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: «Болезни нервной системы. Руководство для врачей» / Под ред. Н.Н. Яхно. М.: Медицина, 2005. Т. 1. С. 231–302.
- Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Под ред. проф. Н.Н. Петрищева. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003.
- Домащенко М.А. Дисфункция эндотелия в остром периоде ишемического инсульта. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
- Драпкина О.М. Мозговой инсульт: взгляд из терапевтического окна // Consilium Medicum. 2011. № 13(10). С. 119–122.
- Ершов В.И. Острейший период ишемического инсульта: клинко-патогенетическая характеристика, прогнозирование, вопросы оптимизации нейропротективной терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011.
- Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
- Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний) // Клин. фармакол. тер. 2002. № 11(3). С. 16–8.
- Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации — общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза // Тер. архив. 2007. № 6. С. 5–10.
- Стуров Н.В., Кобыляну Г.Н. Ишемический инсульт и сосудистая деменция: место цитиколина // Трудный пациент. 2012. № 4. С. 24–28.
- Суслина З.А. Научный центр неврологии РАМН, Москва. По материалам XIII Международной конференции «Актуальные направления в неврологии». Судак, 2011.
- Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Медицинская книга, 2005.
- Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Антитромбоцитарная терапия в лечении и профилактике ишемического инсульта // Атмосфера. Нервные болезни. 2011. № 1. С. 2–7.
- Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Современные стратегии вторичной профилактики ишемического инсульта // Consilium Medicum. 2011. № 2. С. 17–22.
- Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. № 7(6). Приложение 3. С. 6.
- Цукурова Л.А., Бурса Ю.А. Факторы риска, первичная и вторичная профилактика острых нарушений мозгового кровообращения // РМЖ № 10. Неврология. 2012. С. 494–500.
- Шляхто Е.В., Беркович О.А., Беляева О.Д. и др. Современные представления о дисфункции эндотелия и методах её коррекции при атеросклерозе // Международный медицинский журнал. 2002. № 3. С. 9–13.
- Arch. Neurol. 2008. Vol. 65. P. 934–938.
- Bonita R. Epidemiology of stroke // Lancet. 1992. Feb. 8. Vol. 339(8789). P. 342–4.
- 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; 285: 2486–97.
- Hladovec J. Physiol. Bohemoslov. 1978. Vol. 27. P. 140–144.
- Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group // Ann. Intern. Med. 1999. Vol. 130. P. 461–70.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Авторы выражают благодарность компании MSD.