

Расстройства мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом

 П.Р. Камчатнов¹, М.Ю. Мартынов¹, Л.А. Чутунова²,
Х.Я. Умарова¹, А.Н. Ясаманова¹, А.В. Чутунов¹

¹ Кафедра неврологии и нейрохирургии Лечебного факультета РГМУ

² Эндокринологический научный центр РАМН

Сосудистые поражения головного мозга — одна из основных причин смертности и инвалидизации в Российской Федерации [1]. Сахарный диабет (СД) II типа является важным фактором риска возникновения сосудистой патологии головного мозга, его наличие повышает вероятность развития инсульта в 2–6 раз. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, от инсульта увеличена у пациентов с СД II типа более чем в 2 раза [2].

Ведущими механизмами развития сосудистой мозговой патологии у больных СД II типа являются стенозирующее поражение крупных и мелких церебральных артерий, расстройства микроциркуляции, сопутствующая артериальная гипертензия (АГ) [3–5]. Существенную роль играют эндотелиальная дисфункция, активация процессов апоптоза, оксидативного стресса [6]. Вследствие накопления гликированных продуктов метаболизма гипергликемия может способствовать отложению в мозговой ткани амилоида [7].

СД II типа и риск цереброваскулярной патологии

Мозговой инсульт

Имеется зависимость между течением СД II типа и риском цереброваскулярной патологии. Вероятность развития ишемического инсульта возрастает при большей длительности СД и наличии микрососудистых осложнений [8]. Важным предикто-

ром возникновения инсульта и летального исхода является уровень гликированного гемоглобина. В исследовании UKPDS (5102 пациента с СД II типа наблюдались на протяжении в среднем 5 лет) показано, что уровень гликированного гемоглобина сильно коррелирует с частотой развития инсульта: повышение его концентрации на 1% сопровождалось увеличением риска инсульта на 17% [9]. Инсулинорезистентность также тесно связана с повышением риска мозгового инсульта [10]. Нарушение чувствительности к инсулину чаще наблюдается у пациентов молодого возраста с избыточной массой тела [11].

В результате многочисленных исследований установлены характерные для пациентов с СД типы инсульта [12]. Наблюдение за 4064 больными с инсультом позволило констатировать, что у больных с СД II типа достоверно чаще развивались лакунарные (обусловленные патологией мелких артерий) и атеротромботические подтипы инсульта, реже встречались внутримозговые кровоизлияния, а частота кардиоэмболического инсульта существенно не отличалась от остальной выборки [13].

Нарушения углеводного обмена не только повышают риск развития цереброваскулярных заболеваний, но и в значительной степени определяют прогноз у больных с инсультом. Летальность при инсульте у больных СД II типа сопоставима с таковой у пациентов с повторным инсультом, а наличие

сопутствующих СД сердечно-сосудистых заболеваний еще более повышает ее [2]. Уровень гипергликемии в острой стадии ишемического инсульта сильно коррелирует с летальностью и риском тяжелой инвалидизации [14, 15]. Гликемия натощак более 110 мг% на момент госпитализации с острым инсультом является самостоятельным фактором риска летального исхода и незначительного восстановления неврологических функций [16]. Связь между наличием СД II типа и более выраженным неврологическим дефицитом через 3 мес после перенесенного инсульта подтверждена в результате наблюдения за 4537 пациентами с инсультом (из них 937 с СД II типа) [17]. Авторы также отметили у больных СД преобладание лакунарных инфарктов, клинически проявляющихся парезами конечностей и дизартрией.

Исходный уровень глюкозы в определенной степени оказывает влияние на **эффективность терапевтических мероприятий**. Так, эффективность селективного тромболизиса оказалась меньшей у пациентов с более высокой гликемией натощак (>140 мг%), что авторы объясняют развитием оксидативного стресса в условиях адекватной реперфузии [16].

Гипергликемия как реакция на остро возникшее тяжелое заболевание регистрируется у больных не только с ишемическим инсультом, но и с субарахноидальным кровоизлиянием. При этом она ассоциирована с повышением летальности и формированием стойкого неврологического дефицита [18].

У больных с СД II типа и инсулинорезистентностью значительно повышен риск **“немых” инсультов** — инфарктов в глубинных или перивентрикулярных отделах белого вещества больших полушарий, выявляющихся при магнитно-резонансной томографии (МРТ), но не сопровождающихся четким очаговым неврологическим дефицитом [19]. Считается, что “немые” инсульты обусловлены ишемией в зонах

кровоснабжения мелких перфорирующих артерий и связаны с неблагоприятным течением различных форм сосудистой мозговой патологии, в частности с повторными клинически проявляющимися инсультами и прогрессирующей сосудистой деменцией [20]. Частота возникновения “немых” инсультов тесно связана с СД и значительно увеличивается при сопутствующей АГ, при этом наблюдаются множественные, а не солитарные постишемические очаги [21]. Кроме того, при сочетании СД II типа и АГ наблюдается диффузное поражение белого вещества — **лейкоареоз** [22]. При оценке размеров гиппокампа и миндалин мозга с помощью МРТ у 506 пациентов в возрасте 60–90 лет оказалось, что объем этих структур был меньше у лиц с СД II типа. Степень атрофии миндалин соответствовала тяжести инсулинорезистентности, при этом отсутствовала связь между выраженностью атрофических изменений и степенью атеросклеротического поражения сонных артерий [23].

Болезнь Альцгеймера и деменция

Определенную роль в патогенезе поражений головного мозга у больных СД играют **непосредственно нарушения обмена глюкозы и инсулина**. Имеющиеся данные свидетельствуют о существовании в мозге инсулинчувствительных рецепторов, связанных с процессами консолидации памяти и некоторыми другими когнитивными функциями. Наличие таких рецепторов подтверждено в образованиях лимбической системы, в коре височных долей [24]. Помимо выполнения в головном мозге медиаторных функций, инсулин принимает участие в регуляции выработки белка-предшественника амилоида и продукта его метаболизма — β -амилоида — основного компонента амилоидных отложений. Инсулин регулирует фосфорилирование τ -протеина, составляющего основу нейрофибриллярных образований.

Снижая скорость деградации β -амилоида, инсулин способствует накоплению па-

тологических белков в мозговой ткани и прогрессированию **болезни Альцгеймера**. Этому содействуют также нарушение утилизации глюкозы, наиболее выраженное в гиппокампе и энторинальной коре, и оксидативный стресс, связанный с нарастанием содержания гликированных продуктов метаболизма [24, 25]. Существует генетическая предрасположенность к развитию болезни Альцгеймера у больных с СД: сочетание диабета и аллели ApoE4 вдвое повышает риск развития болезни Альцгеймера по сравнению с лицами только с наличием аллели ApoE4, но без СД [26]. Наличие СД само по себе не инициирует отложение амилоида и развитие клинической картины болезни Альцгеймера, но у лиц с указанным генотипом значительно увеличивается число нейрофибриллярных клубочков и накопление амилоида. Это дает веские основания предполагать, что СД служит важным фактором риска развития как болезни Альцгеймера, так и деменции смешанного типа [27].

Таким образом, наличие СД увеличивает риск не только инсульта, но и хронических расстройств мозгового кровообращения, а также процессов, сопровождающихся прогрессирующим **снижением когнитивных функций**. Убедительно продемонстрирована связь между наличием СД и риском возникновения сосудистой деменции (в частности, мультиинфарктной) и болезни Альцгеймера [28]. Крайне неблагоприятным в отношении развития **деменции** является сочетание СД и АГ, причем выраженность когнитивных расстройств нарастает с возрастом. У лиц в возрасте до 60 лет, не переносивших ранее мозговой инсульт, СД и АГ по отдельности сопровождаются умеренными нарушениями высших мозговых функций, но их сочетание сопровождается ощутимым когнитивным снижением [29]. В большинстве исследований у больных СД обнаруживалось более быстрое прогрессирование когнитивных нарушений, не достигающих степени деменции, тогда

как связь между СД и риском возникновения болезни Альцгеймера не всегда получала подтверждение [30, 31].

Профилактика цереброваскулярной патологии при СД II типа

Коррекция углеводного обмена

СД наряду с некоторыми другими факторами риска расстройств мозгового кровообращения (АГ, курение, избыточная масса тела) является фактором модифицируемым. Поэтому предполагается, что своевременная и адекватная коррекция нарушений углеводного обмена будет способствовать профилактике цереброваскулярной патологии [32]. Это положение подтверждено в ряде широкомасштабных исследований.

У пациентов с СД II типа в возрасте старше 75 лет без проявлений деменции адекватная коррекция углеводного обмена (диета и систематический прием сахароснижающих препаратов) позволила снизить риск развития когнитивных нарушений более чем в 2 раза [33].

Метаанализ результатов 9 проспективных исследований (суммарно более 27000 пациентов) подтвердил роль СД II типа в качестве фактора риска инсульта. При длительном наблюдении за этим контингентом была подтверждена высокая эффективность четкой коррекции углеводного обмена в качестве важной меры предупреждения инсульта [2]. Нормализация углеводного обмена сопровождается также улучшением состояния сосудистой системы головного мозга, о чем свидетельствует динамика индекса интима—медиа в процессе терапии, улучшение реологических свойств крови.

Хотя регуляция уровня глюкозы у больных с СД II типа необходима, но только коррекция углеводного обмена не может полностью нивелировать возникшие патологические изменения и предупредить развитие ишемического инсульта. Особенно это касается пациентов, длительно страда-

ющих СД II типа, имеющих дополнительные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также уже перенесших эпизоды острой церебральной ишемии. Так, в исследовании UKPDS в результате тщательного контроля гликемии снижение уровня гликированного гемоглобина на 1% сопровождалось уменьшением риска микрососудистых осложнений на 25%. Вместе с тем риск поражения магистральных артерий, макрососудистых осложнений, в том числе и ишемического инсульта, достоверно не изменился [34].

В этой связи уместно отметить, что профилактические возможности коррекции метаболических нарушений у пациентов с СД II типа используются далеко не полностью. В США оценивалась эффективность контроля факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД II типа. Как в период с 1988 по 1994 г. (исследование NHANES III), так и в 1999–2000 годы (исследование NHANES 1999–2000) лишь около 1/3 больных поддерживали оптимальный уровень артериального давления (АД), холестерина крови и гликированного гемоглобина [35]. Эти данные указывают на необходимость масштабных профилактических и разъяснительных мероприятий среди населения в целях предупреждения у лиц с СД II типа сердечно-сосудистых заболеваний, в частности инсульта. Важными направлениями первичной и вторичной профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД II типа являются строгий контроль АД, поддержание на оптимальном уровне реологических показателей крови, коррекция липидного обмена.

Контроль АД

Необходимость жесткого контроля уровня АД у больных с СД II типа подтверждена большим числом широкомасштабных исследований. Достижение целевого уровня АД необходимо в первую очередь у пациен-

тов с имеющимися поражениями органов-мишеней (почки, сетчатка глаза и др.).

Метаанализ исследований по степени контроля АД у больных с СД II типа показал, что снижение сердечно-сосудистой летальности ассоциировано с более низкими цифрами как систолического, так и диастолического АД [13]. При этом было установлено снижение общей смертности [36] и частоты инсультов [37]. Существует тесная связь между уровнем систолического АД в процессе длительного наблюдения и частотой микро- и макрососудистых осложнений у больных с СД II типа. Неуклонный рост числа этих осложнений начинается при превышении уровня систолического АД 120 мм рт. ст. [38].

Обязательно используются **немедикаментозные методы** контроля АД – снижение массы тела и ограничение употребления поваренной соли. Эти меры оказывают положительный эффект при высоких нормальных значениях АД и АГ I степени, а также способствуют улучшению контроля АД под влиянием антигипертензивной терапии.

Препаратами первого ряда для коррекции АГ у больных СД II типа в настоящее время служат **ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)** и **блокаторы рецепторов ангиотензина II**. Эти препараты не только обеспечивают надежный контроль АД в течение суток, но и обладают мощным нефро- и кардиопротективным действием. Абсолютно показано их применение у больных с диабетической нефропатией. Обнаружение микроальбуминурии при СД II типа независимо от уровня АД является показанием к назначению терапии препаратами, блокирующими ренин-ангиотензиновую систему. В результате их применения возможно ремоделирование сосудистого русла, в том числе предположительно и сосудов головного мозга.

У пациентов со стойким повышением АД, недостаточным эффектом от ингибиторов АПФ требуется применение антигипертензивных препаратов других групп

(блокаторы кальциевых каналов, диуретики, селективные β -адреноблокаторы).

Коррекция липидного обмена

Количественные и качественные изменения липидного спектра крови у больных СД II типа позволяют говорить о высоком атерогенном потенциале плазмы крови как характерной черте данного заболевания. Атеросклеротическое поражение крупных артерий у пациентов с СД II типа требует коррекции липидного обмена для профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы. С этой целью в настоящее время широко используются ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы — **статины**. Ведущим механизмом их действия служит угнетение синтеза холестерина и удаление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) из крови. Высказываются обоснованные предположения и об иных механизмах действия статинов, не связанных непосредственно с гиполипидемическими эффектами. В частности, имеются данные о подавлении процессов локального воспаления, перекисного окисления липидов, нормализации функции эндотелия, стабилизации фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки, об уменьшении экспрессии адгезивных молекул [39]. Важным следствием этого становится предупреждение разрушения атеросклеротической бляшки и эмболизации дистального сосудистого русла, нередко приводящих к развитию ишемического инсульта.

В ряде крупномасштабных исследований продемонстрирована значительная эффективность статинов как средств первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта [40]. Несмотря на то что максимальный эффект статинов регистрировался у больных СД II типа без признаков ИБС, снижение частоты повторных эпизодов острой коронарной недостаточности и инсульта в результате проводимого лечения также было достоверным. Примечательно, что в иссле-

дование Heart Protection Study включались пациенты с относительно невысоким или даже низким уровнем холестерина ЛПНП, и у них применение статинов также сопровождалось значительным эффектом. В настоящее время гиполипидемические препараты, в частности статины, достаточно широко используются для профилактики инсульта даже у пациентов, имеющих для этого четкие показания [41]. Это обстоятельство делает весьма актуальным внедрение в клиническую практику мероприятий, направленных на нормализацию не только углеводного, но и липидного обмена у больных СД II типа.

Антиагрегантная терапия

Большое значение для предупреждения цереброваскулярных заболеваний у больных СД II типа имеют антиагреганты, используемые с целью коррекции микроциркуляторных расстройств. В силу сочетания достаточно высокой эффективности и низкой стоимости наиболее широко применяемым антиагрегантом является **ацетилсалициловая кислота** [42]. Применение антиагрегантов продемонстрировало высокую эффективность при первичной и вторичной профилактике инсульта [43]. Следует отметить необходимость систематического применения антиагрегантов и тщательного контроля реологических свойств крови в процессе лечения. Резкая отмена препарата влечет за собой высокий риск развития острой церебральной ишемии [42].

При непереносимости ацетилсалициловой кислоты или ее низкой эффективности могут быть использованы **дипиридамол**, **клопидогрель**, **тиклопидин**. Не вызывает сомнения эффективность систематического применения ацетилсалициловой кислоты и других антиагрегантов с целью вторичной профилактики церебральных сосудистых осложнений, а также у пациентов с СД II типа, имеющих сочетание факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Од-

нако значительная часть больных СД II типа, в том числе и с клиническими проявлениями цереброваскулярной патологии, не получает антиагрегантной терапии, причем особенно редко адекватная терапия проводится у женщин в возрасте до 60 лет [44].

Нейропротективная терапия

Важным направлением лечения больных с острой церебральной ишемией и хроническими расстройствами мозгового кровообращения является нейропротективная терапия. Основными объектами ее воздействия являются эксайтотоксичность, лактат-ацидоз, оксидативный стресс, нормализация работы ионных насосов (в первую очередь, кальциевых и натриевых), стимуляция репаративных и регенеративных процессов [45]. Представляется исключительно интересным изучение возможностей нейропротективных препаратов у больных с расстройствами мозгового кровообращения и СД.

Имеющиеся на сегодняшний день результаты дают основания для дальнейшей разработки путей профилактики и лечения цереброваскулярной патологии у больных сахарным диабетом.

Список литературы

1. Гусев Е.И. Ишемическая болезнь головного мозга: Актовая речь. М., 1992. 31 с.
2. Ho J.E., Paultre F., Mosca L. Is diabetes mellitus a cardiovascular disease risk equivalent for fatal stroke in women? Data from the Women's Pooling Project // *Stroke*. 2003. V. 34. P. 2812–2819.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: Руководство для врачей. М., 2003. 455 с.
4. Breteler M.M. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective // *Neurobiol. Aging*. 2000. V. 21. P. 153–160.
5. Messier C. Diabetes, Alzheimer's disease and apolipoprotein genotype // *Exp. Gerontol*. 2003. V. 38. № 9. P. 941–946.
6. Li Z.G., Britton M., Sima A.A. et al. Diabetes enhances apoptosis induced by cerebral ischemia // *Life Sci*. 2004. V. 76. № 3. P. 249–262.
7. Munch G., Cunningham A.M., Riederer P. et al. Advanced glycation endproducts are associated with Hirano bodies in Alzheimer's disease // *Brain Res*. 1998. V. 796. P. 307–310.
8. Ott A., Stolk R.P., van Harskamp F. Diabetes mellitus and the risk of dementia: the Rotterdam Study // *Neurology*. 1999. V. 53. P. 1937–1942.
9. Stevens E. Glycemia predicts fatal diabetic CV disease // *Diabetes Care*. 2004. V. 27. P. 201–207.
10. Folsom A.R., Rasmussen M.L., Chambless L.E. et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke // *Diabetes Care*. 1999. V. 22. P. 1077–1083.
11. Kernan W.N., Inzucchi S.E., Viscoli C. et al. Impaired insulin sensitivity among nondiabetic patients with a recent TIA or ischemic stroke // *Neurology*. 2003. V. 60. P. 1447–1451.
12. Grau A.J., Weimar C., Buggle F. et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank // *Stroke*. 2001. V. 32. № 11. P. 2559–2566.
13. Kang S., Wu Y., Li X. Effects of statin therapy on the progression of carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis // *Atherosclerosis*. 2004. V. 177. № 2. P. 433–442.
14. Allport L.E., Butcher K.S., Baird T. et al. Insular cortical ischemia is independently associated with acute stress hyperglycemia // *Stroke*. 2004. V. 35. P. 1886–1891.
15. Chamorro A., Vila N., Ascaso C. et al. Early prediction of stroke severity // *Stroke*. 1995. V. 26. P. 573–576.
16. Alvarez-Sabin J. Admission hyperglycemia predicts a poor outcome in reperfused stroke patients // *Stroke*. 2003. V. 34. P. 1235–1241.
17. Megherbi S.-E., Milan C., Minier D. et al. Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED Stroke Project // *Stroke*. 2003. V. 34. P. 688–697.
18. Mees S.M., van Dijk G.W., Algra A. et al. Glucose levels and outcome after subarachnoid hemorrhage // *Neurology*. 2003. V. 61. P. 1132–1133.
19. Kario K., Matsuo T., Kobayashi H. et al. Hyperinsulinemia and hemostatic abnormalities are associated with silent lacunar cerebral infarcts in elderly hypertensive subjects // *J. Amer. Coll. Cardiol*. 2001. V. 37. P. 871–877.
20. Bernick C., Kuller L., Dulberg C. et al. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the Cardiovascular Health Study // *Neurology*. 2001. V. 57. P. 1222–1229.
21. Eguchi K., Kario K., Shimada K. Greater impact of coexistence of hypertension and dia-

- betes on silent cerebral infarcts // *Stroke*. 2003. V. 34. P. 2471–2474.
22. Hijdra A., Verbeeten B., Verhulst J. Relation of leukoaraiosis to lesion type in stroke patients // *Stroke*. 1990. V. 21. P. 890–894.
23. den Heijer T., Vermeer S.E., van Dijk E.J. et al. Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI // *Diabetologia*. 2003. V. 46. P. 1604–1610.
24. Zhao W., Chen H., Xu H. Brain insulin receptors and spatial memory. Correlated changes in gene expression, tyrosine phosphorylation, and signaling molecules in the hippocampus of water maze trained rats // *J. Biol. Chem*. 1999. V. 274. P. 34893–34902.
25. Gasparini L., Netzer W.J., Greengard P. et al. Does insulin dysfunction play a role in Alzheimer's disease? // *Trends Pharmacol. Sci*. 2002. V. 23. № 6. P. 288–293.
26. Peila R., Rodriguez B.L., Launer L.J. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: the Honolulu–Asia Aging Study // *Diabetes*. 2002. V. 51. P. 1256–1262.
27. Rocca W.A., Hanson V.A. Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study // *Amer. J. Epidemiol*. 1997. V. 145. P. 301–308.
28. Messier C., Awad N., Gagnon M. The relationships between atherosclerosis, heart disease, type 2 diabetes and dementia // *Neurol. Res*. 2004. V. 26. № 5. P. 567–572.
29. Luchsinger J.A., Tang M.X., Stern Y. et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort // *Amer. J. Epidemiol*. 2001. V. 154. P. 635–641.
30. Pavlik V.N., Hyman D.J., Doody R. Cardiovascular risk factors and cognitive function in adults 30–59 years of age (NHANES III) // *Neuroepidemiology*. 2005. V. 24. P. 42–50.
31. Mac Knight C., Rockwood K. et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*. 2002. V. 14. P. 77–83.
32. Xu W.L., Qiu C.X., Wahlin Å. et al. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project. A 6-year follow-up study // *Neurology*. 2004. V. 63. P. 1181–1186.
33. Haan M.N., Wallace R. Can dementia be prevented? Brain aging in a population-based context // *Ann. Rev. Public Health*. 2004. V. 25. P. 1–24.
34. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Br. Med. J*. 1998. V. 316. P. 823–828.
35. Saydah S.H., Fradkin J., Cowie C. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes // *JAMA*. 2004. V. 291. P. 335–342.
36. Zanchetti A., Ruilope L.M. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? // *J. Hypertens*. 2002. V. 20. P. 2099–2110.
37. Estacio R.O., Jeffers B.W., Hiatt W.R. et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension // *N. Engl. J. Med*. 1998. V. 338. P. 645–652.
38. Schrier R.W., Estacio R.O., Esler A. et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke // *Kidney Int*. 2002. V. 61. P. 1086–1097.
39. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial // *Lancet*. 2002. V. 360. P. 7–22.
40. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet*. 1994. V. 344. P. 1383–1389.
41. Ovbigele B., Kidwell C.S., Saver J.L. Expanding indications for statins in cerebral ischemia. A quantitative study // *Arch. Neurol*. 2005. V. 62. P. 67–72.
42. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *Brit. Med. J*. 2002. V. 324. P. 71–86.
43. Harker L.A., Boissel J.P., Pilgrim A.J. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. CAPRIE Steering Committee and Investigators. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events // *Drug Saf*. 1999. V. 21. P. 325–335.
44. Persell S., Baker D. Aspirin underused in patients with diabetes // *Arch. Intern. Med*. 2004. V. 164. P. 2492–2499.
45. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М., 2001. 327 с.