

УДК 616.831-005.1-085

Малыгин А.Ю., Хохлов А.Л.

**ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ:  
РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ТЕРАПИИ СИМВАСТАТИНОМ**

*Государственная клиническая больница №8, Ярославль,  
ГБОУ ВПО Ярославская государственная медицинская академия*

*В 12-месячном сравнительном рандомизированном исследовании оценена эффективность терапии высокой дозой симвастатина (40 мг), назначаемого пациентам в остром периоде ишемического инсульта. Назначение 40 мг симвастатина больным в острой фазе ишемического инсульта наряду с сопутствующей нейропротекторной и антигипертензивной терапией способствует уменьшению количества повторных кардиоваскулярных катастроф, положительной динамике неврологического статуса, улучшению функции почек и регрессу проявлений эндотелиальной дисфункции в виде значительного уменьшения количества циркулирующих в крови клеток десквамированного эндотелия.*

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, симвастатин, высокая доза, эндотелиальная дисфункция, сердечно-сосудистые события, функция почек.

*A.Yu. Malygin, A.L. Khokhlov*

**ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN ISCHEMIC STROKE: RESULTS OF THE STUDY OF EFFECTIVE THERAPY WITH SIMVASTATIN**

*The efficacy of high-dose 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 treatment in acute stage of ischemic stroke contributed to the lowering of recurrent cardiovascular failure events, positive dynamics of neurological status, improvement of renal function and regression of endothelial dysfunction as significant decrease in number of circulating desquamated endotheliocytes.*

**Key words:** ischemic stroke, simvastatin, high dose, endothelial dysfunction, cardiovascular failure events, renal function.

Одними из наиболее распространенных патологических состояний в неврологической практике и клинической медицине в целом являются острые нарушения мозгового кровообращения (ОИМК) [10]. Ежегодно инсульт развивается не менее чем у 5,6-6,6 млн человек [12], выступая третьей по частоте причиной смертности населения в развитых странах, а также является причиной наиболее тяжелых форм инвалидизации. Среди всех видов инсульта преобладают ишемические поражения мозга. На долю ишемического инсульта (ИИ) приходится до 80% от числа всех случаев ОИМК [4].

Важнейшим достижением, определившим современное состояние ангионевроло-

гии и подходы к профилактике цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), стала концепция гетерогенности инсульта [5]. Наиболее частой причиной тромбоокклюзирующего поражения сосудистой системы мозга является атеротромбоз - генерализованный и прогрессирующий процесс, зависящий от эволюции атеросклеротических изменений в сосудах. Согласно современной концепции атеросклероза и атеротромбоза, клиническая манифестация большинства сердечно-сосудистых катастроф непосредственно связана с моментом нарушения целостности атеросклеротической бляшки. Принципиально важным звеном патогенеза атеросклероза и его осложнений (атеростеноз,

атеротромбоз, атероэмболия, атероокклюзия, кровоизлияния в бляшку с последующей тромбоэмболией) является эндотелиальная дисфункция (ЭД) - одно из ключевых звеньев сердечно-сосудистого континуума[1].

Нарушения функции почек часто встречаются у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). В качестве маркера неблагоприятного прогноза рассматривается снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что соответствует утвердившейся концепции кардиоренальных взаимоотношений [9].

Первичная и вторичная профилактика мозговых инсультов справедливо считается одной из приоритетных задач современной медицины. Довольно долгое время оставалась неясной целесообразность гиполипидемической терапии для профилактики мозговых инсультов. У сторонников терапии статинами нет единого мнения о том, как рано следует назначать эти препараты пациентам с ишемическим инсультом. Если при ишемической болезни сердца раннее назначение статинов считается, безусловно, оправданным, то польза применения этих препаратов уже в острой стадии мозгового инсульта окончательно не выяснена и требует дополнительных исследований. Влияние статинов на эндотелиальную дисфункцию, вероятно, происходит опосредованно через нормализацию липидного спектра крови и с помощью прямого воздействия на эндотелий (вне зависимости от воздействия на липидный спектр крови) [3].

Таким образом, решающее значение в снижении смертности и инвалидизации после перенесенного инсульта принадлежит первичной и вторичной профилактике, которая заключается в превентивном лечении бессимптомных больных с выраженным факторами риска развития инсульта и активным снижением риска повторного инсульта у уже переболевших пациентов.

**Цель исследования** - оценить в 12-месячном наблюдении смертность, частоту повторных кардiovаскулярных событий, динамику неврологического дефицита, эндотелиальной дисфункции и функционального состояния почек у пациентов с впер-

вые возникшим ишемическим инсультом при назначении симвастатина 40 мг/сут в остром периоде болезни.

**Материалы и методы.** В исследование включено 210 пациентов (мужчин - 95, женщин - 115; средний возраст -  $65,55 \pm 8,2$  лет) с впервые возникшим ОИМК 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). Набор пациентов проводился в 2008-2011 гг. В исследование не включались пациенты с повторным ОИМК, 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 десквамиированного эндотелия. Протокол исследования и форма информированного согласия пациента были одобрены Этическим комитетом Ярославской государственной медицинской академии. Пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие. Пациенты были рандомизированы методом конвертов в две группы наблюдения. В группу I было включено 105 пациентов, получавших стандартное лечение ишемического инсульта (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). Этим больным 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 (аспи-

рин), нейротрофические препараты и нейромодуляторы, коррекцию артериальной гипертонии, фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности (ХСН). 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 десквамиированного эндотелия в плазме. 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. Для оценки функций почек определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием формулы MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) [14].

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартных методов вариационной статистики. Распределение варианта изучаемых параметров было нормальным или близким к нормальному, что позволило применить параметрические критерии для статистического анализа. Для сравнения величин применяли t тест Стьюдента, Хи-квадрат для анализа таблиц сопряженности. Статистически значимыми считались различия, если полученное значение р для данного критерия (теста) ниже критического уровня значимости  $p=0,05$ . Статистическую обработку исследования произвели на IBM PC совместном компьютере с помощью программ STATISTICA® (Dataanalysis software system, StatSoft, Inc. 2004) версия 7.0.

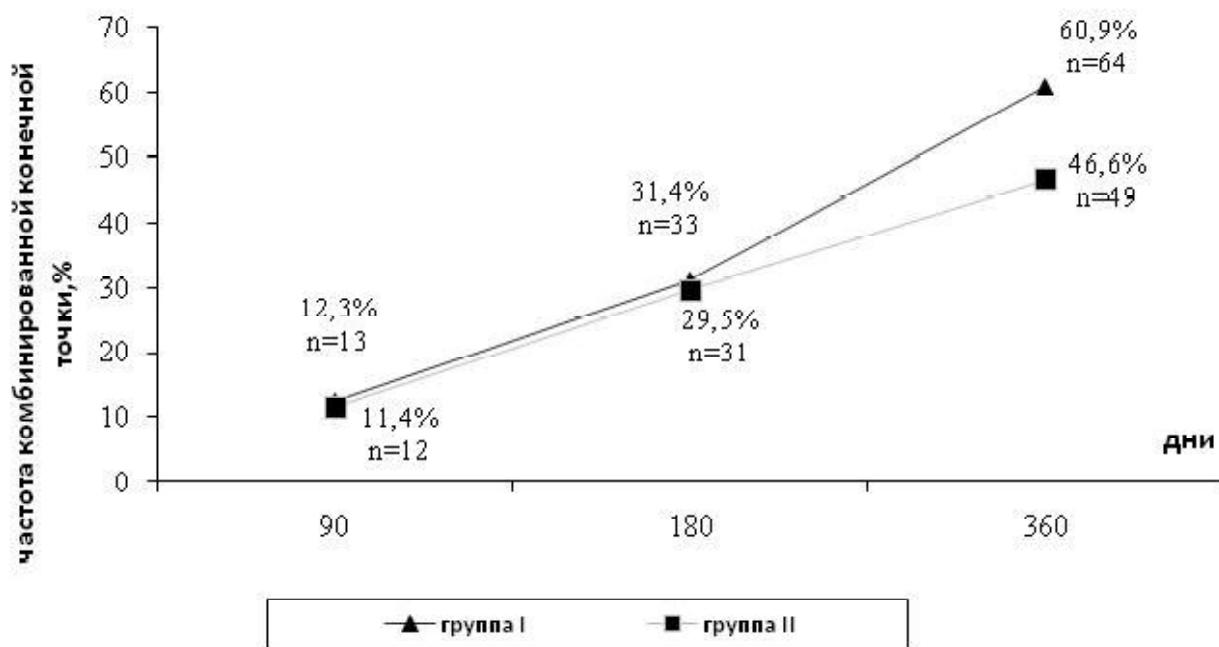
**Результаты и обсуждение.** В результате рандомизации пациенты были сопоставимы по основным демографическим и исследуемым показателям (табл. 1).

Таблица 1  
Рандомизация.  
Исходные показатели

Показатель	Группа I (n=105)	Группа II(n=105)	p I-II группы
Возраст, лет	65,77 ± 8,9	65,29 ± 7,3	0,9
Мужчины, n (%)	47 (44,7%)	48 (45,7%)	0,8
Женщины, n (%)	58 (55,2%)	57 (54,2%)	0,8
АД сист, мм.рт.ст.	156,78 ± 16,1	156,44 ± 15,3	0,8
АД диаст, мм.рт.ст.	84,63 ± 10,1	83,91 ± 9,7	0,5
ЧСС, уд/мин	86,09 ± 12,2	85,90 ± 12,6	0,9
ОХ, ммоль/л	5,16 ± 1,64	5,46 ± 1,38	0,15
ТГ, ммоль/л	1,9 ± 0,2	1,15 ± 0,4	0,4
Клетки десквамиированного эндотелия, кол-во в поле зрения	17,51 ± 5,8	17,67 ± 6,5	0,8
NIHSS, баллы	9,19±3,74	9,02±4,03	0,7
MMSE, баллы	17,22±3,31	17,32±3,72	0,8
Скандинавская шкала, баллы	36,83±1,86	36,87±2,61	0,9

АД - артериальное давление, ЧСС - частота сердечных сокращений, ОХ - общий холестерин, Х-ЛПНП - холестерин липопротеинов низкой плотности, ТГ - триглицериды, СКФ - скорость клубочковой фильтрации.

Из включенных в исследование 210 пациентов к 90 дню наблюдения умерли 9 больных (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). Кроме того, в I группе было госпитализировано по различным причинам 22 пациента, во II группе 16 пациентов. Таким образом, 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 и не различались по содержанию общего холестерина, ХС ЛПНП и триглицеридов в крови (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.2).

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 (табл.1).

При оценке неврологического статуса по Скандинавской шкале (Scandinavian Stroke Study Group, 1985 г.) 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 нарас-

тание баллов к 90 и далее к 180 и 360 дню наблюдения. Однако это нарастание было более быстрым и выраженным у пациентов, получавших Зокор-форте. Абсолютные показатели оценки в этой группе были статистически значимо выше, чем в группе I в конце исследования (рис.2).

Таблица 2  
Динамика показателей липидного спектра (ммоль/л)

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

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

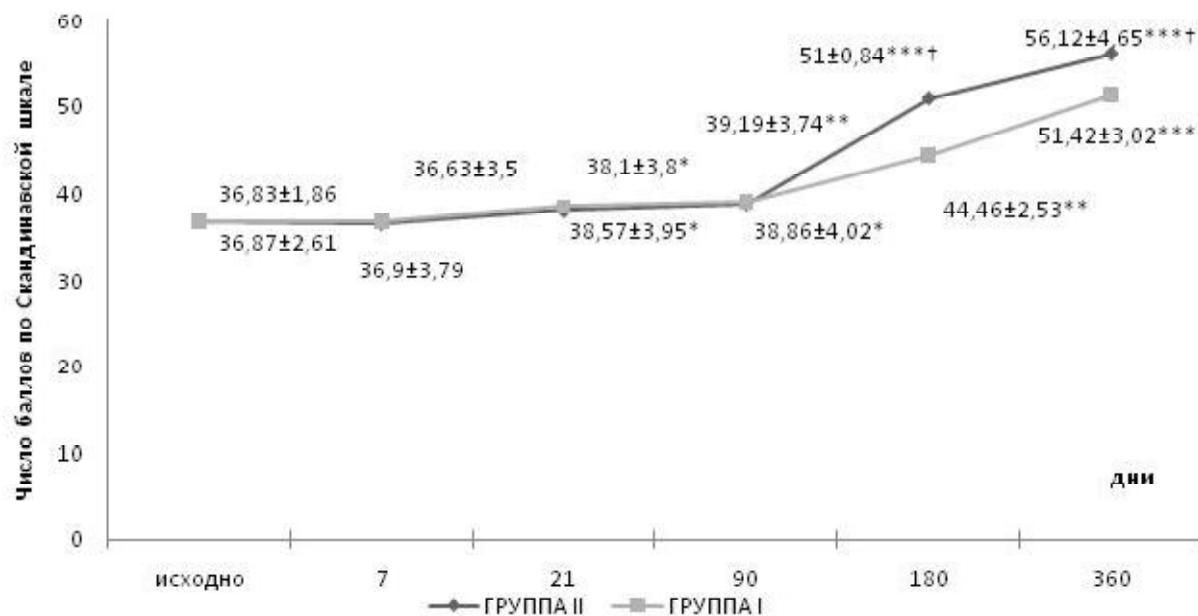


Рис. 2. Динамика неврологического статуса по Скандинавской шкале (баллы)

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

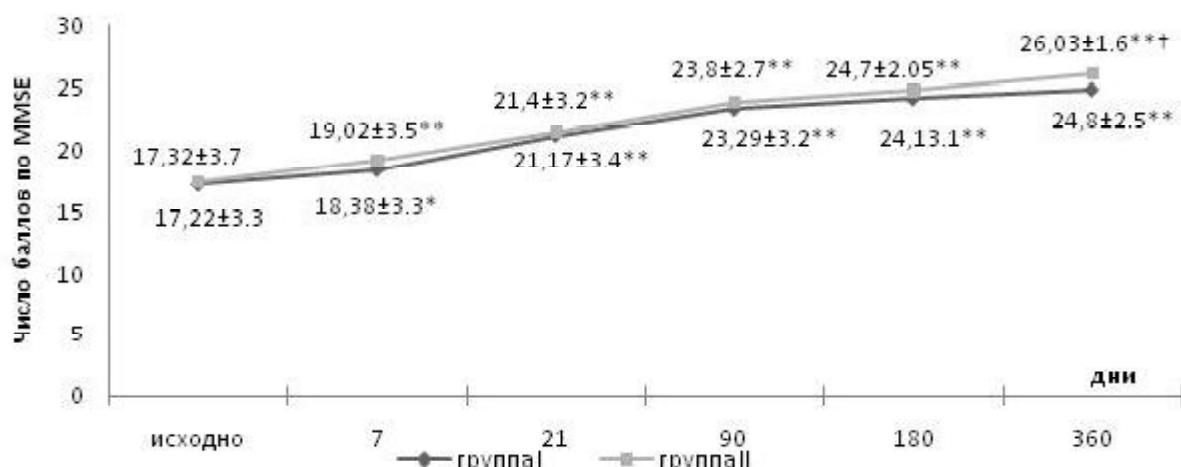


Рис. 3. Динамика неврологического статуса по шкале MMSE (баллы)

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

State Examination - MMSE (Folstein M. et al., адаптированная 1985) в баллах оценивает основные показатели когнитивных функций (ориентация, восприятие, внимание и счет, память, речь, чтение и письмо), затем подсчитывается суммарный балл (может составлять от 0 до 30). Более высокий сум-

марный балл свидетельствует о более высокой сохранности когнитивных функций. При оценке ментальных функций включенных в исследование пациентов также отмечалось более раннее восстановление когнитивных способностей у больных, принимающих 40 мг симвастатина (рис.3).

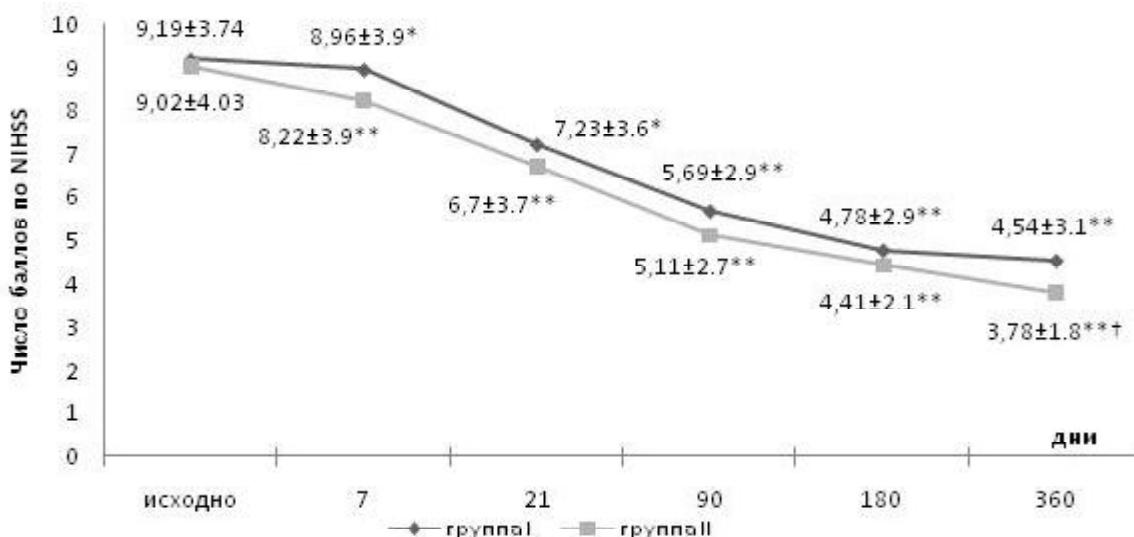


Рис. 4. Динамика неврологического статуса по шкале NIHSS (баллы)

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

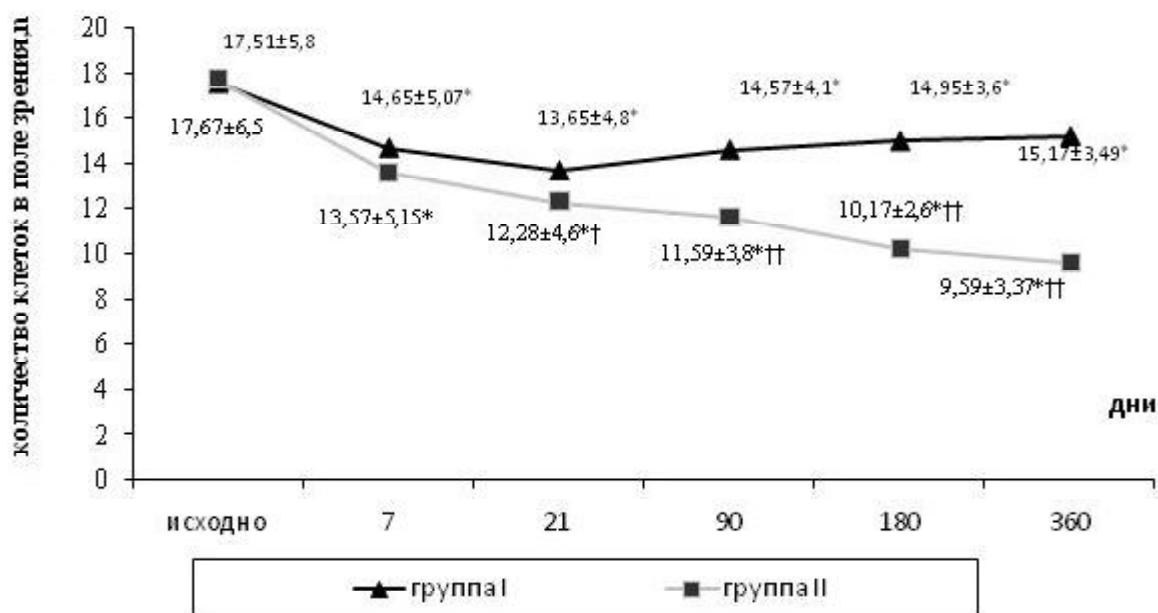
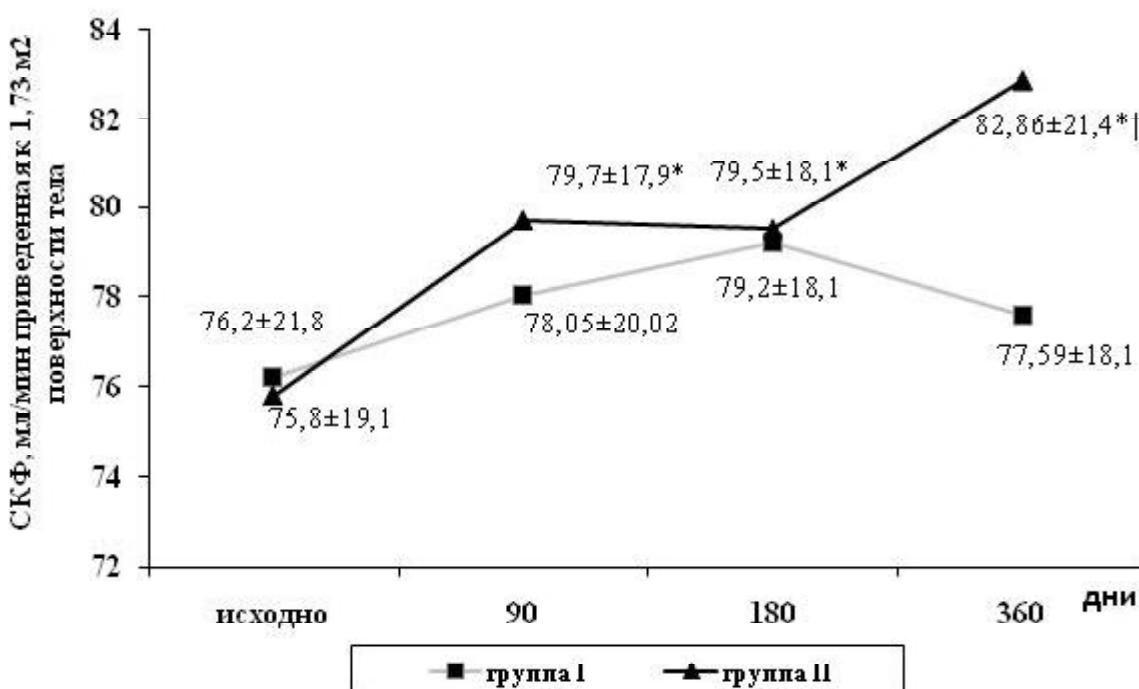


Рис. 5. Динамика числа клеток десквамиированного эндотелия

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



**Рис. 6.** Динамика скорости клубочковой фильтрации MDRD (мл/мин приведенная к 1,73 м<sup>2</sup> поверхности тела)

\*p<0,05 (по сравнению с исходными значениями); †p<0,05 (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы).

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 положительную 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 группы 2 это улучшение было более отчетливым. При этом межгрупповое различие показателей было достоверным ( $p=0,04$ ) (рис.4).

Число клеток десквамиированного эндотелия подсчитывалось в динамике с использованием методики HladovecJ [13]. На фоне стандартного лечения в группе I, хотя и наблюдалось достоверное уменьшение количества эндотелиоцитов через 1 и 3 недели лечения, в дальнейшем число их даже возрас-

ло, хотя и оставалось статистически значимо ниже по отношению к исходному уровню. Напротив, в группе II уменьшение числа клеток десквамиированного эндотелия после недели приема 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 рисунке 5, 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.

Для оценки функции почек в настоящем исследовании определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием формулы MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) [14]. Исходно у пациентов обеих групп отмечалось незначительное снижение СКФ (MDRD) (табл.1). На фоне стандартного лечения в группе I, наблюдалось некоторое увеличение СКФ к 90 суткам наблюдения при  $p>0,05$ , с дальней-

шим статистически незначимым ростом по отношению к исходному уровню. В группе II статистически значимое повышение данного показателя отмечено на протяжении всего периода наблюдения (рис.6).

При проведении корреляционного анализа (с использованием коэффициента корреляции Пирсона) выявлены значимые взаимосвязи между количеством десквамированных клеток эндотелия и уровнем общего холестерина исходно 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 по данным корреляционного анализа выявлены между количеством десквамированных клеток эндотелия и СКФ исходно в первой группе:  $r=-0,27$  ( $p=0,007$ ), во второй группе:  $r=-0,22$  ( $p=0,03$ ).

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

### Обсуждение

ССЗ до сих пор остаются основной причиной смерти, несмотря на то, что за последние три года в России смертность от ССЗ в целом по регионам снизилась на 7,5%. Среди ССЗ ведущее место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) (51%) и ишемический инсульт (27%) [11].

Недавние исследования установили наличие тесной связи между патологическими изменениями в сердце, сосудах и почках, а также подтвердили, что они обусловлены одинаковыми факторами риска: АГ, гипергликемией, дислипидемией и ожирением. 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

сти и обострению сердечно-сосудистых заболеваний (Brunneretal., 2005)[8]. Существует гипотеза, согласно которой терапия с целью обратного развития эндотелиальной дисфункции может привести к уменьшению частоты кардиоваскулярных событий и почечной недостаточности [7].

Наиболее эффективно снижают уровень ХС и уменьшают риск сердечно-сосудистых осложнений ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (статины). Препараты оказались эффективными как при первичной, так и при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Антиатеросклеротические эффекты, уникальные и многообразные свойства делают группу статинов особенно ценной ввиду простоты их применения, доказанной безопасности и высокой эффективности [6]. В ряде рандомизированных контролируемых исследований и в крупных мета-анализах было убедительно показано, что назначение статинов в качестве вторичной профилактики может значительно улучшить прогноз жизни больного ИБС в самых разных ситуациях (при остром коронарном синдроме, инфаркте миокарда, после перенесенного нарушения мозгового кровообращения). Предпочтение в лечении следует отдавать статинам с убедительно подтвержденной эффективностью и безопасностью как по данным крупных рандомизированных исследований, так и по накопленному опыту длительного и широкого применения в практической медицине. Симвастатин на сегодня остается одним из лидеров среди статинов по таким показателям, как эффективность по клиническим конечным точкам, профилю переносимости долговременного лечения и безопасности [2]. Доказано, что статины обладают способностью восстанавливать функцию эндотелия и тем самым способствовать нормальному вазомоторному ответу венечных и периферических артерий. Следует подчеркнуть, что это свойство статинов проявляется уже при малых дозах и для этого не требуется продолжительных сроков лечения [15].

### Выводы:

1. Исходно у всех пациентов, включенных в исследование, установлены корреля-

ционные взаимосвязи между числом клеток десквамиированного эндотелия, уровнями ОХ, ХС-ЛПНП в сыворотке крови и скоростью клубочковой фильтрации, что подтверждает утвердившуюся концепцию кардиоваскулярно-рениальных взаимоотношений. При этом к концу периода наблюдения в группе пациентов дополнительно принимавших симвастатин выявлены обратные достоверные взаимосвязи между числом эндотелиоцитов и показателями, демонстрирующими положительную динамику неврологического статуса (шкалы NIHSS и MMSE).

2. Назначение 40 мг симвастатина больным в острой фазе ишемического инсульта, наряду с сопутствующей нейропротекторной и антигипертензивной терапией, способствует регрессу проявлений эндотелиальной дисфункции в виде значительного уменьшения количества циркулирующих в крови клеток десквамиированного эндотелия, ассоциированного с улучшением функции почек, а также отчетливой положительной динамикой регресса неврологического дефицита.

3. Достигнутые результаты определяются как воздействием примененного препарата из группы статинов (высокодозного Зокор-форте) на липидный обмен, так и, возможно даже в большей степени, его плейотропными эффектами, прежде всего способностью улучшать эндотелиальную функцию, антитромбическим, нейропротективным и нейрорепаративным действием.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний / Ф. Т. Агеев // Сердечная недостаточность - 2003. - № 1. - С. 22-25.
2. Агеев Ф.Т. Контролируемое применение симвастатина - "обычная" терапия гиперлипидемии у больных с ишемической болезнью сердца в амбулаторных условиях: сравнительное исследование двух стратегий (СИГНАЛ-КОНТРОЛЬ) / Ф. Т. Агеев, Э. Ю. Нуралиев, Г. В. Чернина // Кардиология. - 2006. - № 6. - С. 10-15.
3. Довгалевский П.Я. Стабилизация атеросклеротической бляшки - основа лечения острого коронарного синдрома / П.Я.Довгалевский, Н.В. Фурман //Атмосфера. Кардиология. - 2004. - № 3. - С. 6-10.
4. Ершов В.И. Острейший период ишемического инсульта: клинико-патогенетическая характеристика, прогнозирование, вопросы оптимизации нейропротективной терапии / В.И. Ершов // Автореферат дис.... д-ра мед. наук: Москва, 2011 - 45с.
5. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика (Под редакцией З.А.Суслиной, М.А.Пирадова). - М.: "МЕДпрессинформ". - 2008- 288 с.
6. Карпов Ю.А. Статины в профилактике и лечении связанных с атеросклерозом заболеваний; эффективность и безопасность / Ю.А. Карпов //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2005. - № 2. -С. 48-53.
7. Мазуренко О. Уменьшение риска возникновения кардиоваскулярных событий путем регресса эндотелиальной дисфункции: БРА, ИАПФ или их комбинация? Ожидания от программы исследований ONTARGET / О. Мазуренко // Журнал Здоровье Украины. - 2007. - №19. -С.17-19.
8. Мовчан Е.А. Дисфункция эндотелия и тромбоцитов при хронической болезни почек / Е.А. Мовчан //Бюллетень сибирской медицины. - 2008. - Приложение 2. -С.88-96.
9. Моисеев В.С.Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний) / В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава // Клин. фармак тер. - 2002. - № 11(3). - С. 16-8.
10. Фонякин А.В. Современные стратегии вторичной профилактики ишемического инсульта / А.В. Фонякин, Л.А.Гераскина//ConsiliumMedicum. - 2011. - №2. - С.17-22.
11. Фонякин А.В.Антитромбоцитарная терапия в лечении и профилактике ишемического инсульта / А.В. Фонякин,

- Л.А.Гераскина//Атмосфера. Нервные болезни, №1, 2011- с.2-7.
12. Цукрова Л.А., Бурса Ю.А.Факторы риска, первичная и вторичная профилактика острых нарушений мозгового кровообращения / Л.А. Цукрова, Ю.А. Бурса //РМЖ. -2012. - № 10 "Неврология". - С. 494-500.
13. HladovecJ. Physiol. Bohemoslov. - 1978. - Vol.27. - P.140-144.
14. LeveyA.S.A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group / A.S.Levey, J.P.Bosch, J.B.Lewis // Ann Intern Med. - 1999. - № 130. - P. 461-470.
15. Sandhu S. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis / S. Sandhu, N.Wiebe, L.F.Fried, M.Tonelli// JU Am SocNephrol. - 2006. - № 17. -P. 2006-2016.