

Оптимизация подходов к профилактике ишемических инсультов с использованием возможностей фармакогенетики

З.М. Хамидова, Л.Н. Максюткина, Н.Ю. Абрамычева

В статье анализируются современные подходы к осуществлению первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта. Представлен обзор наиболее значимых с позиций доказательной медицины клинических исследований, в том числе по результатам проведенного метаанализа. Особый акцент сделан на тромбоцитарной антиагрегационной терапии: проанализирована эффективность применения различных дозировок ацетилсалициловой кислоты и ее отдельных лекарственных форм (Кардиомагнил), рассмотрена проблема лекарственной резистентности и возможные пути ее преодоления. Представлены собственные фармакогенетические данные, демонстрирующие влияние полиморфизма гена *COX1* на характер агрегации тромбоцитов на фоне применения ацетилсалициловой кислоты, обсуждается значение этих исследований для оптимизации превентивных стратегий в ангионеврологии.

Ключевые слова: сосудистые заболевания головного мозга, профилактика, фармакогенетика, ацетилсалициловая кислота.

Профилактика ишемического инсульта (ИИ), несмотря на активную вовлеченность в данную проблему неврологов, кардиологов, сосудистых хирургов, врачей общей практики, организаторов здравоохранения, остается одной из самых актуальных и дискуссионных в современной медицине. Под профилактикой ИИ понимают комплекс мероприятий, направленных на предупреждение развития данного заболевания у здоровых людей и пациентов с начальными формами цереброваскулярной патологии (**первичная профилактика**), а также на предотвращение возникновения повторных острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) у пациентов, перенесших ИИ и/или транзиторные ишемические атаки (ТИА) (**вторичная профилактика**).

Первичная профилактика цереброваскулярных заболеваний включает контроль и коррекцию артериального давления, нарушений углеводного и липидного обмена, расстройств сердечного ритма, нарушений психического и психологического статуса, а также занятия физической культурой и спортом и др. [2, 4].

Вторичная профилактика инсульта является не менее важной клинической задачей, однако, к сожалению, до настоящего времени ей уделяется значительно меньшее внимание. Общий риск повторных ОНМК в первые 2 года

после перенесенного инсульта составляет от 4 до 14%, причем после первого ИИ он особенно высок в течение первых нескольких недель и месяцев: у 2–3% выживших после первого инсульта повторный происходит в течение 30 дней, у 10–16% – в течение первого года, затем частота повторных инсультов составляет около 5% ежегодно, превышая в 15 раз частоту инсульта в общей популяции лиц того же возраста и пола [4]. По данным Регистра инсульта Научного центра неврологии РАМН, повторные инсульты в течение 7 лет возникают у 32,1% больных, причем почти у половины из них в течение первого года. В России ежегодно регистрируется около 100 тыс. повторных инсультов и проживает свыше 1 млн. человек, перенесших инсульт [2]. При этом 1/3 из них составляют лица трудоспособного возраста, к труду же возвращается только каждый 5-й больной. Вероятность смертельного исхода и инвалидности при повторном ИИ также выше, чем при первом.

Система вторичной профилактики основывается на стратегии высокого риска, которая определяется в первую очередь значимыми и корригируемыми факторами риска развития ОНМК, и выборе терапевтических подходов в соответствии с данными медицины, основанной на доказательствах.

Изучение факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, проведенное в последние 30 лет, дало возможность значительно усовершенствовать подходы к разработке и осуществлению профилактических мероприятий. Результаты крупных эпидемиологических исследований позволили выделить наиболее важные факторы риска поражения системы кровообращения, в первую очередь артериальную гипертензию, дислипидемию, сахарный диа-

Научный центр неврологии РАМН, Москва.

Заира Магомедовна Хамидова – аспирант I неврологического отделения.

Лидия Николаевна Максюткина – аспирант I неврологического отделения.

Наталья Юрьевна Абрамычева – канд. мед. наук, науч. сотр. ДНК-лаборатории V неврологического отделения.

бет и ожирение, курение табака, заболевания сердца (инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия, ревматический порок, эндокардит) и др.

Несмотря на чрезвычайную важность и научную обоснованность изменения образа жизни (отказ от курения, ограничение употребления алкоголя, индивидуализация физических нагрузок и др.), а также некоторых хирургических подходов (каротидная эндартерэктомия, ангиопластика со стентированием сонных артерий и другие при стенозирующем поражении брахиоцефальных артерий) в профилактике ИИ, наиболее традиционным остается медикаментозный путь профилактики. Основные группы препаратов, назначаемых с целью профилактики ИИ, – это гипотензивные, липидкорректирующие и антитромботические средства (непрямые антикоагулянты, тромбоцитарные антиагреганты). Тромбоцитарные антиагреганты являются одной из самых назначаемых групп препаратов в современной ангионеврологии. Широкое использование этой категории лекарственных средств обусловлено значительной доказательной базой их эффективности (снижение числа случаев несмертельного инсульта и сосудистой смертности практически на четверть), в том числе по данным крупных мета-анализов, включающих сотни тысяч пациентов [19].

Одним из ведущих препаратов антитромботического ряда в настоящее время является ацетилсалициловая кислота (АСК) [15]. Ее молекулярный механизм действия связан с ингибированием фермента циклооксигеназы-1 тромбоцитов, метаболизирующей арахидоновую кислоту до эндоперексидов. Результатом такого ингибирования является блок образования метаболитов арахидоновой кислоты, в том числе тромбоксана A_2 – соединения с выраженным тромбоцитарным проагрегантным действием. Соответственно, применение АСК оказывает несомненный превентивный эффект в отношении риска сердечно-сосудистых событий, что было впервые установлено более 30 лет назад и позднее убедительно подтверждено в большом количестве проспективных контролируемых исследований с различным дизайном [25]. Их целесообразно разделить на две большие группы, относящиеся к первичной либо вторичной профилактике.

Первичная профилактика ИИ. В данной области кардио- и ангионеврологии применительно к АСК был проведен целый ряд крупных исследований [26, 29, 37, 39, 40, 42]. Наиболее убедительные данные были получены в исследовании *Women's Health Study*, в котором было обследовано почти 40 000 клинически здоровых женщин-добровольцев старше 45 лет [39]. У этого контингента была статистически значимо показана эффективность АСК в качестве средства первичной профилактики ИИ. Это дает основание рекомендовать прием малых доз АСК (100 мг/сут) женщинам в возрасте ≥ 45 лет, не имеющим риска внутрисердечных кровоизлияний и заболеваний желудочно-кишечного тракта (класс I, уровень доказательности A). По данным проведенного метаанализа рекомендовано определенное расширение показаний к применению АСК с целью пер-

вичной профилактики острых ишемических эпизодов: препарат целесообразно назначать при стенозах сонных и периферических артерий, сахарном диабете и др. [19]. Это хорошо согласуется с результатами последних работ, свидетельствующими о выраженном универсальном дисбалансе в системах гемореологии, гемостаза и эндотелиально-тромбоцитарных взаимодействий при хронической недостаточности мозгового кровообращения, отягощенной наличием сопутствующих заболеваний или состояний (сахарный диабет – изолированный либо в составе метаболического синдрома, асимптомные стенозы сонных и позвоночных артерий, артериальная гипертония) [1, 8, 13]. Поскольку прием АСК доказательно способствует уменьшению частоты случаев инфаркта миокарда у больных с асимптомным атеросклеротическим поражением сонных артерий, а также случаев ИИ у пациентов, подвергшихся каротидной эндартерэктомии, препарат может быть рекомендован лицам с асимптомным стенозом внутренней сонной артерии (ВСА) (при величине бляшки более половины просвета сосуда) с целью первичной профилактики сосудистых поражений головного мозга (класс II, уровень доказательности B) [22, 30, 35].

Повышение эффективности первичной профилактики ИИ на основе фармакогеномного подхода. Одной из проблем в процессе лечения пациентов с хронической цереброваскулярной патологией препаратами АСК и реализации стратегии первичной профилактики ИИ является возможность развития резистентности и даже парадоксального проагрегационного ответа у части больных [8, 9, 12]. Неоднократные попытки оптимизировать подбор антиагреганта и его дозы на основании лабораторно установленной невосприимчивости к препарату на сегодняшний день не дали удовлетворительного результата, что, вероятнее всего, обусловлено отсутствием оптимальной тест-системы для определения индивидуальной чувствительности пациента к проводимой терапии, а также зависимостью уровня ингибирования агрегационной активности тромбоцитов от конкретной клинической ситуации (коронарный атеросклероз, атеросклероз брахиоцефальных артерий, метаболический синдром и т.д.) [8, 11].

В вариабельности ответа на АСК большое значение придается генетическим факторам. Так, установлено, что от 30 до 50% неадекватных фармакологических ответов детерминированы генетическими особенностями пациентов [5, 10, 38]. Среди генов, ассоциированных с индивидуальной чувствительностью к АСК, в последние годы особое внимание привлекают гены *COX1* (он кодирует циклооксигеназу-1 – основной субстрат действия АСК) и *GP VI* (продукт гена – тромбоцитарный мембранный гликопротеид, играющий ключевую роль в коллаген-индуцированной активации и агрегации тромбоцитов). При исследовании промоторного полиморфизма –842A/G и ряда других вариантов гена *COX1* было установлено, что у носителей гетерозиготного генотипа A/G наблюдается достоверно более выраженное подавление простагландина H_2 под дейст-

вием АСК (30 мкмоль/л), чем у гомозиготных лиц [28]. В большой группе пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, получавших АСК в дозе от 70 до 300 мг/сут и прошедших типирование по 4 полиморфным сайтам гена *COX1*, при клинико-генетических сопоставлениях было выявлено значительное увеличение агрегации тромбоцитов под воздействием арахидоновой кислоты и повышение уровня сывороточного тромбоксана B_2 у носителей мутантного аллеля -842G [36]. При ишемической болезни сердца была выявлена тенденция к более высокой АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на фоне приема АСК в течение 14 дней у носителей гетерозиготного генотипа А/Г в указанном промоторном полиморфизме *COX1* (по сравнению с показателем у лиц с генотипом А/А) [3]. Кроме того, в группе больных с инфарктом миокарда была выявлена определенная ассоциация полиморфизма Т13254С гена *GP VI* с низкой эффективностью АСК [3, 34].

Таким образом, определение чувствительности к проводимой антиагрегантной терапии, а также выявление повышенного тромбогенного потенциала крови на генетическом уровне позволяют не только оценить риск возникновения цереброваскулярных событий, но и оптимизировать тактику лечения.

В связи с вышеуказанным нами было проведено молекулярно-генетическое исследование у больных с прогрессирующим атеросклерозом, получавших непрерывную антиагрегантную терапию (АСК 100 мг/сут) в течение как минимум 6 мес. В исследование было включено 93 пациента со стенозом ВСА не менее 50% (65 мужчин и 28 женщин; средний возраст 61 год), а также 191 здоровый доброволец с сопоставимыми характеристиками. Обследование всех больных проводилось до начала терапии (больные, не получавшие в течение предшествующих 2 нед антиагрегантные препараты) и на фоне проводимого лечения (АСК 100 мг/сут). Сроки динамического наблюдения составили от 6 мес до 3 лет; часть больных была включена в исследование ретроспективно.

Обследование включало: а) дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий; б) изучение агрегации тромбоцитов под влиянием аденозиндифосфата в концентрации 3 мкмоль/л и адреналина в концентрации 2 мкмоль/л на лазерном агрегометре BIOILA; в) молекулярно-генетическое тестирование полиморфных сайтов, ответственных за индивидуальную чувствительность к АСК (полиморфизмы -842А/Г гена *COX1* и Т13254С гена *GP VI*). Пациенты с патологией ВСА были разделены на две клинические группы (табл. 1, 2). В основную группу (n = 40) вошли лица, у которых по данным дуплексного сканирования артерий головы, несмотря на непрерывно проводимую антиагрегантную те-

Таблица 1. Распределение больных по полу в основной группе (n = 40) и в группе сравнения (n = 53)

Пол	Группа				Всего	
	с прогрессирующим атеросклерозом		без прогрессирования атеросклероза			
	n	%	n	%	n	%
Мужчины	27	67,5	38	72,0	65	70,0
Женщины	13	32,5	15	28,0	28	30,0
Итого	40	100,0	53	100,0	93	100,0

Таблица 2. Распределение больных по возрасту в основной группе (n = 40) и в группе сравнения (n = 53)

Возраст, годы	Группа				Всего	
	с прогрессирующим атеросклерозом		без прогрессирования атеросклероза			
	n	%	n	%	n	%
44–48	3	7,5	9	17,0	12	13,0
49–65	14	35,0	19	36,0	33	35,0
66–78	23	57,5	25	47,0	48	52,0
Итого	40	100,0	53	100,0	93	100,0

рапию, отмечалось нарастание атеросклеротического процесса. Пациенты без прогрессирования церебрального атеросклероза (n = 53) составили группу сравнения. В обе группы исследования вошли пациенты как с клинически “асимптомным” стенозом, так и с симптомными проявлениями атеросклероза в ВСА – состояниями после перенесенного ИИ или ТИА в заинтересованном бассейне не менее чем 3 мес назад.

На фоне терапии АСК уровень агрегации тромбоцитов, превышающий 37,5%, был выявлен у 26 из 93 включенных в исследование больных. При этом в группе с прогрессирующим атеросклерозом количество резистентных больных составило 40%, а в группе с непрогрессирующим атеросклерозом – лишь 19% (различие статистически значимо, $p = 0,03$).

Результаты проведенного молекулярно-генетического исследования показали, что генотип А/Г и мутантный аллель G промоторного полиморфизма *COX1* встречались преимущественно у больных с прогрессирующим атеросклерозом (табл. 3). При этом нами было выявлено, что у носителей гетерозиготного генотипа А/Г в данном полиморфном сайте гена *COX1* агрегация тромбоцитов под воздействием адреналина была статистически значимо выше ($p = 0,035$) [10]. Полученные результаты согласуются с данными других авторов, также отметивших неблагоприятное действие G-аллеля в полиморфном сайте -842А/Г гена *COX1* на агрегацию тромбоцитов [3].

Как видно из табл. 3, каких-либо ассоциаций между прогрессированием атеросклероза, характером агрегации тромбоцитов и полиморфизмом Т13254С гена *GP VI* в обследованной нами группе пациентов выявлено не было.

Полученные нами предварительные результаты показывают значимость фармакогеномного подхода в прогнозировании ответа на АСК и, следовательно, в оптимизации

Таблица 3. Частота встречаемости аллелей и генотипов в полиморфных сайтах генов *COX1* и *GP VI*, ответственных за чувствительность к АСК, в обследованных группах (n (%))

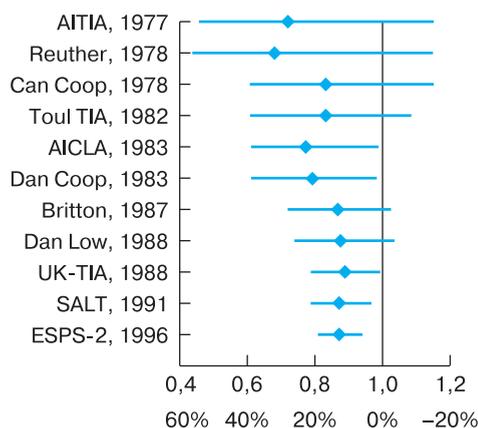
Полиморфизмы	Группы	Частота генотипов			Частота мутантного аллеля G
		A/A	A/G	G/G	
Ген <i>COX1</i> -842A/G	С прогрессирующим атеросклерозом (n = 40)	32 (80)	8 (20)	0	8 (10)
	Без прогрессирувания атеросклероза (n = 53)	50 (94)	3 (6)	0	3 (3)
	Контрольная (n = 191)	164 (86)	26 (14)	1 (0,5)	28 (7)
Ген <i>GP VI</i> T13254C	С прогрессирующим атеросклерозом (n = 40)	32 (80)	8 (20)	0	8 (10)
	Без прогрессирувания атеросклероза (n = 53)	41 (77)	11 (21)	1 (2)	13 (12)
	Контрольная (n = 191)	157 (82)	33 (17)	1 (0,5)	35 (10)

антиагрегационной терапии у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями.

Вторичная профилактика ИИ. Задача вторичной профилактики ИИ имеет исключительную медико-социальную значимость, поскольку повторные нарушения мозгового кровообращения относятся к наиболее частым причинам инвалидизации больных с цереброваскулярной патологией [2, 4]. Роль АСК в такой профилактике в настоящее время не вызывает сомнений. Этому способствовали результаты ряда исследований, проведенных у больных, ранее перенесших ТИА либо малый инсульт [14, 23, 41]. На разных выборках пациентов, различавшихся по этнической принадлежности и наличию/отсутствию тех или иных ассоциированных состояний (например, мерцательной аритмии), была статистически значимо показана эффективность применения различных доз АСК с целью профилактики повторных ИИ и улучшения общих показателей смертности от заболеваний системы кровообращения.

Обобщенные результаты исследований разных авторов, посвященных комплексной оценке эффективности вторичной профилактики ИИ с использованием АСК, представлены на рисунке.

Оптимизация дозировок АСК, применяемой в качестве тромбоцитарного антиагреганта. Как уже отмечалось,



Снижение риска инсульта на фоне приема АСК (по [18]).

антитромботические свойства АСК определяются необратимой блокадой циклооксигеназы-1 в кровяных пластинках и угнетением продукции тромбоксана A_2 . К этому же семейству биологически активных веществ относится и циклооксигеназа-2 – фермент, обеспечивающий синтез простациклина (сильного эндогенного вазодилатора и антиагреганта) в эндотелиоцитах. Принципиально важным здесь является тот факт, что чувствительность циклооксигеназы-1 к АСК на порядок превышает таковую циклооксигеназы-2 [8]. Эта “вилка” в чувствительности двух ферментов к действию АСК позволяет за счет применения малых

доз этого антиагреганта осуществлять селективное ингибирование циклооксигеназы-1, практически не затрагивая при этом активность циклооксигеназы-2. В результате на биохимическом уровне имеет место подавление синтеза проагреганта тромбоксана A_2 и сохранность экспрессии антиагреганта простациклина, а на клеточном уровне – отчетливое и стойкое снижение агрегации тромбоцитов [6–8].

После утверждения общей концепции антиагрегационного потенциала малых доз АСК значительное (свыше 200) число исследований было посвящено выбору наиболее оптимальной дозировки препарата для решения практических задач ангионеврологии. Краткое обобщение результатов многолетних контролируемых исследований (в том числе по данным метаанализов) и оценка соответствующих международных рекомендаций позволяют сформулировать следующие выводы [16–20, 24, 26, 27, 31, 33]:

1) АСК снижает риск развития ИИ в весьма широком интервале дозировок (50–1500 мг/сут), причем нижний порог эффективной дозы может составлять 50–75 мг/сут и, по-видимому, даже меньше;

2) оптимальная дозировка АСК при осуществлении мероприятий в рамках первичной и вторичной профилактики ИИ – в области значений 75–150 мг/сут;

3) при острых церебральных сосудистых эпизодах возможно использование начальной нагрузочной дозы АСК 150 мг/сут;

4) вне зависимости от дозировки длительный прием АСК способствует уменьшению частоты острых сосудистых церебральных событий почти на 25%.

Имеется целый ряд дополнительных факторов, влияющих на определение наиболее рациональных дозировок АСК с целью профилактики нарушений мозгового кровообращения, – в первую очередь это состояние эндотелия сосудов (дисфункция эндотелия нарушает синтез простациклина и приводит к более выраженному его подавлению под воздействием АСК), а также развитие характерных для АСК побочных эффектов. Последний фактор является особенно важным в контексте длительной, многолетней терапии. Стандартные формы АСК характеризуются как местным (раздражение слизистой оболочки), так и сис-

темным (уменьшение синтеза простагландинов) повреждающим воздействием на эпителий желудочно-кишечного тракта. Это в отдельных случаях может сопровождаться развитием эрозий, язв, желудочно-кишечных кровотечений и т.п., причем выявлен четкий дозозависимый эффект указанных осложнений [23]. Установлено, что большие дозировки АСК способствуют повышению артериального давления (за счет угнетения экспрессии депрессорных простаноидов), нарушению функций печени и почек, угнетению лейкопоза и увеличению риска церебральных кровоизлияний, тогда как малые дозы препарата (75 мг/сут), напротив, уменьшают вероятность геморрагических осложнений [32]. Следует подчеркнуть, что даже применение низких доз АСК не устраняет полностью риск желудочно-кишечных кровотечений и формирования резистентности к данному препарату [9, 21].

В связи с изложенным еще одной возможностью оптимизации профилактического потенциала АСК и преодоления ее побочных эффектов является использование особых форм с защитой слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. В этом ряду заслуживает внимания комплексный препарат Кардиомагнил, содержащий в составе кроме собственно АСК (75 или 150 мг) антацидное соединение – гидроксид магния (15,2 или 30,39 мг соответственно). Благодаря такому составу Кардиомагнил может быть признан антиагрегантом первого ряда для пациентов с язвенно-эрозивными поражениями желудка и кишечника вне обострения. Обширная повседневная клиническая практика подтверждает удобство и безопасность Кардиомаг-

нила при его длительном использовании в качестве профилактического средства у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями.

Таким образом, к числу наиболее перспективных подходов к оптимизации первичной и вторичной профилактики ИИ относятся:



Положа руку на сердце

КАРДИОМАГНИЛ®

Ацетилсалициловая кислота 75 мг + магния гидроксид 15,2 мг
Ацетилсалициловая кислота 150 мг + магния гидроксид 30,39 мг

Уникальная низкодозовая комбинация АСК
и гидроксида магния для первичной
и вторичной профилактики тромбообразования

- Антацидный компонент препарата – гидроксид магния снижает ulcerогенное действие кислоты на слизистую желудка*
- Специальные кардиологические дозировки – 75 мг и 150 мг, соответствующие международным стандартам

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата Кардиомагнил.

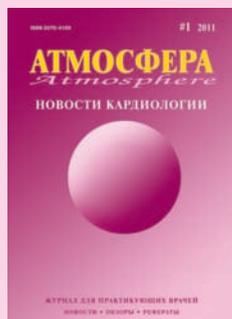
Показания к применению: профилактика сердечно-сосудистых заболеваний при наличии факторов риска, тромбоза кровеносных сосудов, тромбозболии. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВП, кровоизлияние в головной мозг; бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВП; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта (в фазе обострения); желудочно-кишечное кровотечение; тяжелая почечная недостаточность; беременность (I и III триместры); период лактации; детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** таблетки проглатывают целиком, запивая водой. При желании таблетку можно разломить пополам, разжевать или предварительно растереть. **Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний при наличии факторов риска (например, сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, пожилой возраст) – 1 таблетка Кардиомагнила 150 мг в первые сутки, затем по 1 таблетке Кардиомагнила 75 мг 1 раз в сутки. Профилактика повторного инфаркта миокарда, тромбоза и тромбозболии после хирургических вмешательств в сосудах – 1 таблетка Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 75–150 мг, 1 раз в сутки. **Побочное действие:** аллергические реакции, тошнота, изжога, болевые ощущения в области живота, язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечные кровотечения, бронхоспазм, повышенная кровоточивость. **С осторожностью:** при подагре, гиперурикемии, наличии в анамнезе язвенных поражений желудочно-кишечного тракта или желудочно-кишечных кровотечений, почечной и/или печеночной недостаточности, бронхиальной астме, сенной лихорадке, полипозе носа, аллергических состояниях, во II триместре беременности. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

* Верткин А.Л. и др. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов АСК у пациентов с ИБС // РМЖ. 2009. Т. 17. № 8. С. 570–575. ООО «Никомед Дистрибушн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1, тел./факс +7 (495) 933 5511, www.nycomed.ru, Рег. уд. П № 013875/01. Информация для специалистов здравоохранения. Дата выпуска рекламы: март 2012 г.

- комплексное воздействие на установленные корректируемые факторы риска развития ИИ в соответствии с принципами доказательной медицины;
- оценка прогностической значимости индивидуальных, и в первую очередь генетических факторов, определяющих характер и направленность ответа на антитромбоцитарные и иные патогенетические стратегии профилактики ИИ (фармакогеномика);
- формирование научно обоснованных рекомендаций в отношении оптимальных дозировок и выбора конкретных лекарственных форм антиагрегантов и других групп вазоактивных и нейропротекторных лекарственных препаратов.

Список литературы

1. Глотова Н.А. Гематовазальные взаимодействия у больных со стенозирующим поражением внутренней сонной артерии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
2. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики: Краткое руководство для врачей / Под ред. Н.В. Верещагина и др. М., 2002.
3. Сироткина О.В. Молекулярно-генетические механизмы активации тромбоцитов и чувствительность к антиагрегантным препаратам: Дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2011.
4. Сворцова В.И. и др. Вторичная профилактика инсульта. М., 2002.
5. Скопина Е.И. // Клини. мед. 2001. № 6. С. 14.
6. Суслина З.А., Высоцкая В.Г. // Клини. мед. 1983. № 9. С. 51.
7. Суслина З.А., Ионова В.Г. // Фармакология и научно-технический прогресс. Ташкент, 1988.
8. Суслина З.А. и др. Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения. М., 2009.
9. Суслина З.А. и др. // Вестн. РАМН. 2011. № 7. С. 3.
10. Сычев Д.А. // Клини. фармакол. тер. 2005. № 5. С. 77.
11. Танашян М.М. и др. // Анн. клин. и эксперим. неврол. 2007. № 3. С. 5.
12. Танашян М.М. и др. // X Всероссийский съезд неврологов с международным участием: Тез. докл. Нижний Новгород, 2012. С. 164.
13. Теленкова Н.Г. Гематовазальные взаимодействия при хронических цереброваскулярных заболеваниях на фоне метаболического синдрома: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
14. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group // N. Engl. J. Med. 1991. V. 325. P. 1261.
15. A randomized trial of aspirin and sulfipyrazone in threatened stroke. The Canadian Cooperative Study Group // N. Engl. J. Med. 1978. V. 299. P. 53.
16. Albers G.W. et al. // Stroke. 1999. V. 30. P. 2502.
17. Algra A., Van Gijn J. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1996. V. 60. P. 197.
18. Algra A., Van Gijn J. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1999. V. 66. P. 255.
19. Antithrombotic Trialists' Collaboration // Br. Med. J. 2002. V. 324. P. 71.
20. Cote R. et al. // Ann. Intern. Med. 1995. V. 123. P. 649.
21. Diener H.C. et al.; European Stroke Prevention Study 2 // Int. J. Clin. Pract. 2001. V. 55. P. 162.
22. Engelter S., Lyrer P. // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. V. 3. CD001458.
23. Farrell B. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1991. V. 54. P. 1044.
24. Feng D. et al. // Am. J. Cardiol. 1997. V. 80. P. 189.
25. Fields W.S. et al. // Stroke. 1977. V. 8. P. 301.
26. Furie K.L. et al. // Stroke. 2011. V. 42. P. 227.
27. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008 // <http://www.eso-stroke.org/recommendations.php>
28. Halushka M.K. et al. // Clin. Pharmacol. Ther. 2003. V. 73. P. 122.
29. Hansson L. et al. // Lancet. 1998. V. 351. P. 1755.
30. Hobson R. et al. // J. Vasc. Surg. 1993. V. 17. P. 257.
31. Johnson E.S. et al. // Arch. Intern. Med. 1999. V. 159. P. 1248.
32. Juul-Müller S. et al. // Lancet. 1992. V. 340. P. 1421.
33. Lee T.K. et al. // Stroke. 1988. V. 19. P. 566.
34. Lepantalo A. et al. // J. Thromb. Haemost. 2006. V. 95. P. 253.
35. Lindblad B. et al. // Stroke. 1993. V. 24. P. 1125.
36. Maree A.O. et al. // J. Thromb. Haemost. 2005. V. 3. P. 2340.
37. Peto R. et al. // Br. Med. J. 1988. V. 296. P. 313.
38. Quinn M.J., Topol E.L. // Pharmacogenomics. 2001. V. 2. P. 341.
39. Ridker P.M. et al. // N. Engl. J. Med. 2005. V. 352. P. 1293.
40. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group // N. Engl. J. Med. 1989. V. 321. P. 129.
41. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results // Circulation. 1991. V. 84. P. 527.
42. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework // Lancet. 1998. V. 351. P. 233. ●



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Новости кардиологии”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 340 руб., на один номер – 170 руб.

Подписной индекс 37211