

ВТОРИННА ПРОФІЛАКТИКА У ПАЦІЄНТІВ З ЛАКУНАРНИМИ ІНФАРКТАМИ (ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ, ПРЕПАРАТ ЛІВОСТОР)

Т.С. Міщенко, К.В. Харіна, Г.В. Лінська

ДУ "Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України", м. Харків

Мозкові інсульти (МІ) — одна з основних причин смертності та інвалідації населення планети. Щорічно в світі близько 16 млн. хворих вперше захворюють МІ, а близько 7 млн. осіб вмирають в результаті його. Інсульт є другою, а в деяких країнах третьою причиною смертності населення і однією з основних причин інвалідації дорослого населення.

При цьому захворюваність і смертність від МІ широко варіює в різних країнах світу. У середньому частота інсульту становить 150–200 випадків на 100 тис. населення. У найближчі десятиліття експерти ВООЗ прогнозують подальше зростання кількості МІ. Згідно з прогнозами до 2020 року захворюваність інсультом зросте на 25%, що обумовлено "старінням" населення планети і зростанням поширеності в популяції таких факторів ризику МІ як артеріальна гіпертензія (АГ), хвороби серця, цукровий діабет (ЦД), дисліпідемія, гіподинамія, ожиріння, куріння та інші.

МІ — це і одна з головних причин інвалідації дорослого населення. Відновлення колишньої працездатності після МІ у більшості людей проблематично. Тільки 10–20% повертаються до праці, з них близько 8% зберігають свою професійну придатність. Від 20 до 43% потребують стороннього догляду, в 33–48% спостерігаються явища геміпарезу, а 18–27% мають мовні порушення [1–5].

Інсульт руйнує життя не тільки самих пацієнтів, а й тих, хто забезпечує за ними догляд, і є величезним фінансовим тягарем для систем охорони здоров'я в різних країнах. Наприклад, у Сполученому Королівстві сумарні суспільні витрати (прямі і непрямі), пов'язані з наданням допомоги пацієнтам з інсультом, оцінюються в 8,9 млрд. фунтів стерлінгів на рік.

Також актуальна проблема МІ і в Україні. Щорічно від 100 до 120 тис. жителів країни захворюють на МІ. У 2012 році вперше захворіли на МІ 111615 жителів України, що на 100 тис. населення становить 297,8 (у середньому показник захворюваності в країнах Європи становить 200 випадків на 100 тис. населення). 35,5% всіх МІ в Україні відбулися у людей працездатного віку. Ще 36819 жителів України перенесли транзиторні ішемічні атаки (ТІА), які сьогодні відносять до невідкладних станів [6, 7].

Найбільша кількість МІ спостерігається вже кілька десятиліть в східних і південних областях України, а найменша — у західних областях.

Основними факторами ризику розвитку МІ в країні є АГ, ЦД, хвороби серця, зловживання алкоголем, куріння, гіперхолестеринемія та ін. Найчастіше у хворого на МІ спостерігається наявність від 2 до 4 факторів ризику [7].

Смертність від МІ протягом 5 років в Україні набула тенденції до стабілізації і зниження. Але в 2012 році показник смертності від інсульту виріс. Внаслідок МІ померло 41635 жителів країни, що на 100 тис. населення становить 111,0. Це в 2–3 рази більше, ніж у розвинених країнах світу.

МІ посідає одне з основних місць серед причин інвалідації дорослого населення країн світу. Тільки в європейських країнах 7 млн. людей стали інвалідами внаслідок МІ.

В Україні близько 20 тис. жителів країни стають інвалідами внаслідок ЦВЗ, що на 10 тис. населення становить 4,2 випадку. Інсульт накладає особливі обов'язки на членів сім'ї хворого, значно знижуючи їх працездатний потенціал і лягає важким соціально — економічним тягарем на суспільство. Середня величина прямих і непрямих витрат на одного хворого інсультом становить 55000–73000 доларів на рік. 3–6% всіх витрат на охорону здоров'я в розвинених країнах Європи припадає на МІ [7–9]. 25% всіх МІ — це повторні порушення мозкового кровообігу, смертність від яких значно більша, ніж від першого інсульту.

В останній час великі надії на зниження темпу прогресування цереброваскулярної патології, зокрема атеросклерозу зв'язують із застосуванням статинів — препаратів, що пригнічують синтез холестерину в печінці, зменшують його вміст у крові і уповільнюють розвиток атеросклерозу. Впровадження статинів у нас в країні набуває все більш широкого масштабу, базується на сучасних досягненнях доказової медицини [10–12].

У відповідності з сучасними поглядами до факторів, що прискорюють розвиток атеросклерозу, віднесені приналежність до чоловічої статі, куріння, наявність АГ, ЦД, ожиріння, а також зміна співвідношення фракцій холестерину (ХС) у крові за рахунок підвищення ХС ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і зниження ХС ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) [13].

Важливе значення у лікуванні гіперліпідемії мають дієтичні заходи, рекомендований спосіб життя і корекція факторів ризику (таких як АГ, паління, ЦД). У всіх рекомендаціях не припинюється значення фізичної активності та кардіопротективної дієти, спрямованої на скорочення споживання жирів тваринного походження і холестерину, однак пріоритети в лікуванні хворих віддані тривалій гіполіпідемічній терапії статинами. Лише при їх застосуванні можливе досягнення значного гіполіпідемічного ефекту [11–13].

Статини широко застосовуються в лікуванні кардіоваскулярних хвороб. Разом з цим вони недостатньо використовуються в первинній та вторинній профілактиці МІ. Доказова база, щодо застосування

статинів у хворих з перенесеним інсультом або ТІА, не дає чітких відповідей на низку питань, що накопичилися, результати досліджень суперечливі і не дають можливості скласти чітку думку про наявність або відсутність впливу ліпідознижуючої терапії на профілактику цереброваскулярної патології. Сьогодні ще тривають дослідження стосовно ефективності статинів в гострому періоді МІ. Остаточних їх результатів поки ще немає [13].

Статини (або інгібітори ГМГ – КоА – редуктази) були створені в середині 70-х років минулого сторіччя, але в клінічну практику були впроваджені тільки в середині 80-х після ретельного вивчення їх властивостей. Вони закономірно стали одними з найбільш продаваних ліків у світі. До теперішнього часу накопичений великий досвід застосування статинів у клінічній практиці. Після закінчення в 1994 році дослідження 4S стало ясно, що статини реально можуть збільшувати тривалість життя хворих з коронарним атеросклерозом. Тоді аналізувалися результати спостереження за 4444 пацієнтами (чоловіки і жінки у віці від 35 до 70 років), які страждали на ішемічну хворобу серця (ІХС), з рівнем загального ХС на тлі гіполіпемічної дієти від 5,5 до 8,0 ммоль/л. Пацієнти були рандомізовані на групи плацебо і симвастатину у стартовій дозі 20 мг на добу. Дозу симвастатину коректували через 12 тижнів і 6 місяців, і у деяких хворих вона була збільшена до 40 мг на добу. Спостереження за хворими тривало в середньому 5,4 року. Головним результатом дослідження стало високодостовірне зниження ризику загальної смертності на 30% і серцево-судинної смертності на 42% [14].

Останнім часом статини розглядаються як неодмінна складова лікувальних програм при багатьох серцево – судинних, а також цереброваскулярних захворюваннях. Разом з тим, за статистичними даними, в Україні лише близько 1% хворих, яким показано призначення статинів, реально отримують препарати цієї групи [15].

В даний час до статинів пред'являються великі вимоги. Крім високої ефективності необхідні докази їх безпеки [16].

Метааналіз 164 короткострокових клінічних досліджень показав, що зниження рівня ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) на тлі терапії 10 мг оригінального аторвастатину можна зіставити з ефективністю 40 мг ловастатину або симвастатину і в середньому становить 35%. У свою чергу 20 мг аторвастатину відповідає за ефективністю 80 мг ловастатину або симвастатину, які призводять до зменшення концентрації ХС ЛПНЩ приблизно на 45% [16–21].

У великому багатоцентровому проспективному англо – скандинавському дослідженні 19342 хворих артеріальною гіпертензією високого і вкрай високого ризику без ІХС (ASCOT-LLA) показано, що зниження ХС ЛПНЩ на 29% на тлі терапії оригінальним аторвастатином у дозі 10 мг на добу призводить до зменшення частоти фатального і нефатального інсульту на 27% ($p=0,024$), серцево-судинних ускладнень на 21% ($p=0,0005$) і коронарних подій на 29% ($p=0,0005$). Отже, зниження рівня ХС ЛПНЩ на 1%

тягне за собою зменшення ризику серцево-судинних захворювань приблизно на 1% [18].

У відношенні первинної профілактики цереброваскулярних катастроф (для осіб, які раніше їх не переносили) за даними великого метааналізу (більше 90000 хворих з 26 досліджень), де застосування різних статинів (аторвастатину, симвастатину, правастатину і флувастатину) знижувало ризик розвитку ішемічних інсультів (ІІ) і ТІА на 21% без істотного впливу на ризик розвитку геморагічних інсультів. На тлі цих даних, можна говорити про те, що зазначені статини знижують цереброваскулярний ризик при первинній профілактиці [20].

Щодо вторинної профілактики мозкових катастроф (у осіб, які раніше їх вже переносили) даних відносно впливу статинів набагато менше, спектр ефективних статинів обмежується виключно аторвастатином. Симвастатин у субаналізі дослідження HPS для осіб, які раніше вже перенесли мозкові катастрофи, істотного впливу на частоту їх повторення в подальшому не чинив (10,3% у групі симвастатину і 10,4% у групі плацебо). Відносно аторвастатину є дані спеціально спланованого великого дослідження SPARCL, в якому у осіб, які раніше перенесли ІІ або ТІА, препарат забезпечував істотне (на 16%, $p=0,03$) зниження частоти повторного розвитку фатальних і нефатальних ІІ. При аналізі частоти фатальних ІІ в групі аторвастатину, зазначалося більш значне їх зниження – на 43%, ($p=0,03$) [19–23].

Згідно з результатами мультицентрового рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження SPARCL, в якому брав участь 4731 пацієнт з 205 клінік 27 країн світу, агресивна статино-терапія (застосування аторвастатину в дозі 80 мг на добу) у пацієнтів з недавно перенесеним інсультом або ТІА і без відомої коронарної патології зумовила зменшення ризику фатального чи нефатального інсульту на 16% порівняно з плацебо. Абсолютне зменшення 5-річного ризику всіх інсультів склало 2,2%. Цей ризик зменшився за рахунок ІІ (їх частота достовірно знизилася на 23%, частота ТІА – на 26%), в той час як частота геморагічних інсультів у групі аторвастатину дещо підвищилася (55 випадків у порівнянні з 33 випадками в групі плацебо), хоча кількість фатальних геморагічних інсультів в обох групах достовірно не відрізнялася. Крім того, прийом аторвастатину привів до зниження ризику розвитку основних коронарних подій на 35%, всіх коронарних подій – на 42%, основних серцево – судинних подій – на 20%, необхідності в реваскуляризації – на 45%, всіх серцево-судинних подій – на 26%. Абсолютне зменшення 5-річного ризику основних серцево-судинних подій досягло 3,5%. За даними додаткового аналізу цього дослідження, було показано, що підвищення частоти геморагічних інсультів стосувалося лише осіб, що мали геморагічні інсульти раніше, але не хворих, які раніше переносили ІІ або ТІА. Крім того, навіть у хворих, які раніше перенесли геморагічні інсульти, але мали супутню ІХС, застосування аторвастатину знижувало сумарний серцево-судинний і судинно-мозковий ризик [19].

Результати цього дослідження вплинули на рішення питання щодо вторинної профілактики у хворих, що перенесли МІ та ТІА.

Сучасна точка зору стосовно призначенню статинів з метою вторинної профілактики у хворих в гострому періоді МІ викладена у рекомендаціях з лікування і профілактики інсульту та ТІА, підготовленої спільно експертами Європейської інсультної асоціації (ESA) та Європейської ініціативної групи проти інсульту (EUSI). В них рекомендовано не залишати прийом статинів на весь період інсульту, якщо хворий отримував їх до інсульту.

Було доведено, що різке припинення прийому статинів у хворих, що приймали їх раніше і які припинили статинотерапію після інсульту, несприятливо позначається на клінічному стані хворого, сприяє більш вираженому пошкодженню мозкової тканини та обумовлює гірші функціональні результати, більш високу частоту виражених неврологічних порушень у хворих, що вижили, більш значні розміри інфаркту мозку в порівнянні з контрольною групою [24].

Відповідно з такими даними у Рекомендаціях щодо попередження інсультів у осіб, що вже мали ІІ або ТІА (складених спільно експертами Американської кардіологічної асоціації, Американської асоціації з попередження інсультів та Американською академією неврологів), застосування статинів (в першу чергу, аторвастатину) рекомендовано всім хворим, які перенесли ІІ або ТІА. Лікування статинами у таких хворих повинно починатися після виходу з гострої фази ІІ/ТІА (зазвичай ще в період перебування в стаціонарі). Переважний вибір більш високих дозувань (аторвастатин – 80 мг/добу, при неможливості – 40 мг/добу). Цільові рівні ХС ЛПНЩ для таких хворих в цілому складають <2,5 ммоль/л, а для осіб з цукровим діабетом, супутньої ІХС, важкими і погано контрольованими факторами ризику (наприклад, у тих, хто продовжують куріння) – <1,75–1,8 ммоль/л. Лікування має бути тривалим. Статини слід обережно використовувати з метою судинно-мозкової протекції у хворих, які перенесли геморагічні інсульти [21–24].

Таким чином, сучасні схеми ведення пацієнтів з цереброваскулярною, а також серцево-судинною патологією, вимагають жорсткого контролю стану ліпідного обміну з метою зниження прогресування захворювань та зменшення кількості їх ускладнень. Препаратами, які найбільш ефективно знижують атерогенні ліпідні фракції є статини.

В даний час спостерігається швидке зростання кількості як оригінальних препаратів статинів, так і їхніх численних аналогів. При проведенні фармакотерапії лікарю доводиться вирішувати проблему вибору препарату, ґрунтуючись не лише на даних про його клінічну ефективність, а й реальну вартість. Враховуючи необхідність оптимізації фармакотерапевтичної допомоги хворим та економічний аспект питання цікавим виявився препарат Лівостор (Київський вітамінний завод, діюча речовина аторвастатин). Слід зазначити, що препарат випускається в різних дозах (10, 20 та 40 мг), що сприяє зручності його призначення. Це дозволяє підбирати режим дозу-

вання індивідуально з урахуванням вихідного рівня ліпопротеїдів, мети терапії та ефективності лікування. Максимальна доза становить 80 мг 1 раз на добу.

У зв'язку з вищепереліченим нашою метою було дослідити ефективність та безпеку застосування препарату Лівостор задля вторинної профілактики у пацієнтів з перенесеними ЛІ.

Завдання дослідження

1. Вивчити клініко-неврологічні особливості хворих з перенесеними ЛІ.
2. Вивчити стан ліпідного спектру сироватки крові у хворих з перенесеними ЛІ на тлі прийому препарату Лівостор.
3. Оцінити безпечність препарату Лівостор у хворих з перенесеними ЛІ.
4. Визначити вплив препарату Лівостор на стан судинорухової функції та товщину комплексу інтима-медіа (ТІМ).

Методи дослідження

Клініко-неврологічний, метод нейровізуалізації (КТ та МРТ головного мозку), біохімічний, дуплексне сканування судин, статистичний.

Концентрацію загального ХС, тригліцеридів у сироватці крові визначали ензиматичним методом за допомогою реактивів фірми "СРА" на фотометрі ПМ 2110.

Стан судинорухової функції ендотелію вивчали за результатами проби з потікзалежною вазодилатацією плечової артерії за методикою Selermajer D.S. в модифікації Іванової О.В. [23]. Дослідження судинорухової функції ендотелію та ТІМ проводили на сканері ULTIMA PA (Україна РАДМИР) широкосмуговим лінійним датчиком 5–12 МГц.

Оцінка біохімічних та доплерографічних параметрів, ТІМ та стану судинно рухової функції ендотелію проводилась до лікування та вдруге через 6 місяців від початку лікування на тлі прийому препарату Лівостор.

Результати дослідження

У дослідження було включено 35 хворих, що перенесли ЛІ не пізніше 6 місяців від початку дослідження, віком від 54 до 75 років з гіперліпідемією. Доля жінок з ЛІ була більшою (18 хворих (51,4%). Середній вік хворих склав (64,7±9,9) років.

Діагноз ЛІ головного мозку було виставлено згідно з критеріям TOAST. Ураження дрібних гілок середньо-мозкової артерії (за даними нейровізуалізації) в обох півкулях зустрічалось у 22 випадках (62,9%), в одній півкулі – у 13 (37,1%) пацієнтів. Основним чинником ЛІ у більшості пацієнтів була гіпертонічна хвороба ІІІ ст. – 21 хворий (60,0%). В інших випадках це був атеросклероз – 4 хворих (11,4%), а у 10 хворих (28,6%) мало місце поєднання обох нозологій.

Клінічні прояви у хворих цього підтипу ішемічного інсульту характеризувалась поступовим розвитком вогнищевих симптомів. За синдромальною структурою частіше зустрічалися такі синдроми: ізольований моторний парез – у 15 хворих (42,8%), синдром дизартрії – невідповідності в руці – 10 хворих (28,6%). ЛІ з

ізолюваною гемігіпестезією та атактичний геміпарез зустрічались у 7 хворих (20%) та у 3 (8,6%) випадках відповідно. Серед обстежених нами пацієнтів переважали хворі із середнім і легким ступенем тяжкості ЛП. Симптоми захворювання характеризувались поступовим розвитком вогнищевих симптомів та їх регресивною течією, а також задовільним відновленням функцій. Плин захворювання був сприятливим.

Рівень загального ХС у всіх хворих був вищий за 6,5 ммоль/л. Всі пацієнти на момент дослідження не приймали гіполіпідемічні препарати раніше або припинили їх прийом не менше ніж за 2 місяці до дослідження. У дослідження не включали пацієнтів із захворюваннями печінки в фазі загострення або стійким підвищенням рівнів трансаміназ; патологією м'язової системи; хронічною нирковою недостатністю.

Всім пацієнтам призначався препарат Лівостор в дозі 20 мг 1 раз на добу протягом 6 місяців незалежно від прийому їжі в комбінації з терапією іншими препаратами, що входять до вторинної профілактики.

Ефективність терапії оцінювали за величиною відхилення рівня загального холестерину, альфа-холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ХС ЛПНЩ та бета-ліпопротеїдів. Безпечність терапії оцінювали за кількістю і видом зареєстрованих небажаних побічних явищ, а також при виявленні клінічно значущих змін біохімічних показників крові, зокрема підвищення рівня трансаміназ.

Вміст загального ХС у сироватці крові до початку терапії склав $(6,88 \pm 0,70)$ ммоль/л; показник альфа-холестерину склав $(1,21 \pm 0,32)$ ммоль/л, ЛПДНЩ – $(0,91 \pm 0,35)$ ммоль/л, ЛПНЩ – $(4,76 \pm 0,73)$ ммоль/л, бета-ліпопротеїдів – $(72,00 \pm 16,00)$ ммоль/л, рівень тригліцеридів був $(1,99 \pm 1,08)$ ммоль/л. Коефіцієнт атерогенності в сироватці крові склав $(4,69 \pm 1,00)$.

Після 6 місяців терапії Лівостором рівень загального ХС зменшився до $(4,94 \pm 0,50)$ ммоль/л, тригліцеридів до $(1,38 \pm 0,92)$ ммоль/л, бета-ліпопротеїдів до $(56,00 \pm 12,00)$ ммоль/л. ЛПДНЩ знизилась до нормальних показників $(0,80 \pm 0,26)$ ммоль/л. Показник альфа-холестерину змінився незначно $(1,30 \pm 0,25)$ ммоль/л. Коефіцієнт атерогенності знизився до $(3,00 \pm 0,91)$. Динаміка деяких біохімічних показників крові на тлі терапії препаратом Лівостор представлена в таблиці 1.

Дослідження стану судинно-рухової функції ендотелію за даними проби потік-залежної вазодилатації на початку лікування виявило значне зниження судинно-рухової функції ендотелію у всіх хворих. В процесі лікування визначено суттєве її покращення. У 9 (25,7%) хворих функція ендотелію нормалізувалась (розширення плечової артерії після лікування в пробі потік-залежної вазодилатації склав $\geq 10\%$), у 24 хворих (68,6%) виявлено суттєве збільшення розширення плечової артерії в пробі. У 2 хворих (5,7%) динаміки судинно-рухової функції ендотелію не виявлено. Результати представлено в таблиці 2.

Таким чином, прийом препарату Лівостор у хворих з лакунарними інсультами призводить до нормалізації або суттєвого покращення судинно-рухової функції ендотелію.

У нашому дослідженні визначалася також ТІМ. В результаті лікування, ТІМ достовірно не змінилася. До лікування цей показник склав 1,12 мм $(0,75 \div 1,8)$ мм), після лікування – 1,09 мм $(0,67 \div 1,81)$ мм). Це пояснюється тим, що термін дослідження був коротким. За даними більшості досліджень, що вивчають вплив статинів на ТІМ, тільки застосування високих доз статинів протягом тривалого часу (від 1 року і більше) сприяло достовірному зменшенню цього показника. Так, в дослідженні ARBITER було виявлено

Таблиця 1. Динаміка деяких біохімічних показників крові на тлі терапії препаратом Лівостор

Показник	Рівень, ммоль/л	
	Початок лікування	Через 6 місяців
Загальний ХС	$6,88 \pm 0,70$	$4,9 \pm 0,50$
Альфа-холестерин	$1,21 \pm 0,32$	$1,30 \pm 0,25$
ЛПДНЩ	$0,91 \pm 0,35$	$0,80 \pm 0,26$
ЛПНЩ	$4,76 \pm 0,73$	$3,52 \pm 0,71$
Бета-ліпопротеїди	$72,00 \pm 16,00$	$56,00 \pm 12,00$
Тригліцериди	$1,99 \pm 1,08$	$1,38 \pm 0,92$
Аспаратамінотрансфераза (АСТ)	$0,24 \pm 0,02$	$0,27 \pm 0,09$
Аланінамінотрансфераза (АЛТ)	$0,33 \pm 0,04$	$0,39 \pm 0,10$

Таблиця 2. Динаміка стану потік-залежної дилатації в процесі лікування

Параметр	Середня арифметична у відсотках (n=35)	
	до лікування	після лікування
Потік-залежна вазоділяція, %		
Mean \pm sd	$5,51 \pm 1,40$	$8,21 \pm 1,70^*$
Min–Max	$3,7 \div 6,8$	$5,6 \div 11,9$

* Mean \pm sd середнє значення параметра та величина його стандартного відхилення

Min–Max мінімальне та максимальне значення параметру

Умовні позначки: * – різниця між основною групою до лікування та після достовірна ($p < 0,05$)

зниження ТІМ на 0,034 мм в групі пацієнтів з гіперхолестеринемією (ГХС), які отримували 80 мг аторвастатину, в порівнянні з групою пацієнтів, які отримували правастатин, де не було достовірної зміни ТІМ. Дослідження ASAP, що включає 325 пацієнтів з ГХС, показало достовірне зниження ТІМ на 0,031 мм у групі пацієнтів, які отримували аторвастатин в дозі 80 мг, у групі пацієнтів які отримували симвастатин відзначено підвищення ТІМ на 0,036 мм у порівнянні з вихідними значеннями.

Таким чином, при проведенні терапії препаратом Лівостор було виявлено найбільш значуще зниження таких показників, як загальний ХС, ЛПДНЩ, бета-ліпопротеїдів та коефіцієнту атерогенності. Показники альфа-холестерину майже не змінювались. Тож, препарат Лівостор впливає на рівень холестерину та тригліцеридів. Побічних явищ і клінічно значущих підвищень трансаміназ, які б зумовили відміну препарату виявлено не було. Також виявлено нормалізацію або суттєве покращення судинно-рухової функції ендотелію.

Результати нашого дослідження дозволяють зробити висновок, що препарат Лівостор може бути ефективно використаний з метою вторинної профілактики цереброваскулярних захворювань. Крім того, препарат Лівостор продемонстрував свою безпеку і переносимість.

Література

1. Хобзей, М.К., Стан неврологічної служби України в 2012 році [Текст] / М.К. Хобзей, О.М. Зінченко, М.В. Голубчиков, Т.С. Міщенко – Київ, 2012. – 29 с.
2. Bergen, D. C. Nervous system disorders: a global epidemic / D. C. Bergen, D. Silberberg // Arch. Neurol. – 2002. – V. 59. – P. 1194-96.
3. Зозуля, І.С. Церебральні предиктори розвитку інфаркту мозку у хворих з атеросклеротичним ураженням сонних артерій [Текст] / І.С. Зозуля, В.І. Боброва // Збірник наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. – Київ, 2005. – Вип. 14, кн. 1. – С. 454-457.
4. Віничук, С.М. Мозковий інсульт: сучасний погляд на проблему та стратегію лікування [Текст] / С.М. Віничук // Мистецтво лікування. – 2004. – № 5. – С. 8-15.
5. Зозуля, І.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні [Текст] / І.С. Зозуля, А.І. Зозуля // Український медичний часопис. – 2011. – № 5 (85). – IX-X.
6. Волошин, П.В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні [Текст] / П.В.Волошин, Т.С.Міщенко, Є.В. Лекомцева // Міжнародний неврологічний журнал. – 2006. – №3 (7).- С. 9-13.
7. Патогенетические факторы риска различных типов мозгового инсульта и их влияние на прогноз [Текст] / А.А. Скоромец и соавт. // Медицинский академический журнал. – 2008. – Т.8. – №2. – С. 55-61.
8. Виленский, Б.С. Инсульт – современное состояние проблемы [Текст] / Б.С. Виленский // Неврологический журнал.- 2008.- №2 – С. 4-10.
9. Міщенко, Т.С. Організація допомоги хворим на інсульт. Епідеміологія інсульту. Регістри інсульту [Текст] / Т.С. Міщенко // Другий національний конгрес: Інсульт та судинномозкові захворювання. – 2010. – С. 5-6.
10. Бокерія Л.А., Оганов Р.Г., Монографія Все о холестерине (национальный доклад). Заключение и рекомендации // Профилактическая медицина. -2010.-№ 2 (128). – С. 37-39.
11. Дзяк Г.В., Лутай М.И., Волков В.И. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов группы риска // Здоров'я України.- 2007. – № 9. – С. 9.
12. Волошин, П.В. К вопросу о классификации сосудистых заболеваний головного мозга [Текст] /П.В. Волошин, Т.С. Мищенко // Український вісник психоневрології. – 2002. – Т. 10. – Вип. 2 (31). – С. 12-17.
13. Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П. Достижение целевого уровня липидов у больных высокого сердечно-сосудистого риска: имеет ли значение выбор препарата? // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008; № 1. С. 83-86.
14. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // Lancet. 1994; 344 (8934): 1383-1389.
15. Сіренко Ю.М., Граніч В.М., Сидоренко П.І., Кушнір С.М. Ефективність та безпечність аторвастатину у хворих на артеріальну гіпертензію після інсульту, Журнал "Артеріальна гіпертензія" 1(1) 2008. С 48-50.
16. Сусеков А. В. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы при вторичной профилактике атеросклероза: 30 лет спустя // Consilium medicum. 2005; № 11, с. 896-903.
17. Грацианский Н. А. Аторвастатин: результаты испытаний при невысоком исходном холестерине липопротеидов низкой плотности // Consilium_medicum. 2005; № 11, с. 903-912.
18. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., et al. for the ASCOT investigators. The Prevention of coronary events and stroke with atorvastatin in hypertensive subjects with average or below average cholesterol levels. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)// Lancet. -2003.-Vol.361. -P1149-1158.
19. SPARCL Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 549-559.
20. Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1267-1278.
21. Armitage J. The safety of statins in clinical practice // The Lancet, 2007. – Vol. 370, no. 9601. P. 1781-1790.
22. Ballantyne C.M., Lipka L.J., Sager P.T. et al. (2004) Long-term safety and tolerability profile of ezetimibe and atorvastatin coadministration therapy in patients with primary hypercholesterolaemia Int. J. Clin. Pract., 58(7): 653-658.
23. Иванова О.В., Рогоза Т.В., Балахонова Т.В. и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией. Кардиология – 1998. – № 3. – С. 37-41.
24. ESC/EAC Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur. Heart J (2011) 32 (14): 1769-1818.