

Н.П. Митьковская, Д.М. Дукор, Д.С. Герасименко

Острый коронарный синдром, осложненный ишемическим повреждением головного мозга

Белорусский государственный медицинский университет, УЗ «9 ГКБ»

Изложены патогенетические аспекты острого коронарного синдрома, осложненного ишемическим повреждением головного мозга. Приведены механизмы развития кардиогенной гемодинамической церебральной ишемии. Определены основные показатели церебральной перфузии. Даны характеристики внутриклеточным и микроциркуляторным составляющим ишемического повреждения нейронов.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт мозга, перфузионное церебральное давление, ауторегуляция мозгового кровотока.

Цереброваскулярные и сердечно-сосудистые заболевания – самые актуальные медицинские и социальные проблемы в мире. Данные две группы заболеваний объединяет множество общих факторов риска, схожесть в патогенезе, а так же то, что в структуре смертности населения они продолжают занимать лидирующие позиции [18]. Смертность от болезней системы кровообращения (БСК) в структуре общей смертности населения Беларуси составляет около 55%. В структуре смертности от БСК преобладают ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные заболевания (ЦВБ). В течение первого года после эпизода острого коронарного синдрома у 25% больных развивается повторная коронарная атака, завершающаяся развитием инфаркта миокарда или смертью. Примерно 80% больных, перенесших инсульт, имеют ограниченную трудоспособность, и около 20% из них становятся инвалидами 1 группы, занимая первое место среди всех причин инвалидизации. В течение 5 лет у 25% больных, перенесших инфаркт мозга, развивается рецидив острого нарушения мозгового кровообращения [3,4].

Таким образом, проблема сосудистых и, в первую очередь, ишемических заболеваний головного мозга и сердца остается приоритетной для медицины в связи с чрезвычайно широкой распространенностью и продолжающимся ростом заболеваемости, а также высокими показателями инвалидизации и смертности. Сердечно-сосудистые заболевания могут как предшествовать, так и осложнять течение острого ишемического поражения головного мозга (ИПМ). Сердечно-сосудистые события, приводящие к развитию ИПМ, составляют около 30-40% в структуре всех патогенетических вариантов и включают в себя кардиоэмболический, гемодинамический инсульт, а так же острую гипертоническую энцефалопатию [4]. Зарубежные исследователи приводят невысокие риски развития ИПМ на фоне ОКС (0,7-0,9%), но все эти случаи были ассоциированы с высокой смертностью [25,32,39,40]. Кроме того, в остром периоде инфаркта мозга риск острых сердечно-сосудистых осложнений максимален в первые 14 суток и может достигать 62,2%, затем наблюдается тенденция к его снижению [27,35].

Для решения задач, связанных с первичной и вторичной профилактикой острых состояний в неврологии и кардиологии, необходима тесная интеграция двух

медицинских дисциплин. В рамках изучения кардиocereбральных отношений, решаются следующие актуальные клинические задачи [21]: изучаются патогенез кардиоэмболического и гемодинамического инфаркта мозга; влияние хронической сердечной недостаточности на течение острой и восстановительной стадии постинсультного периода и прогрессирование хронической цереброваскулярной недостаточности; профилактика острых сердечно-сосудистых состояний в остром периоде инсульта; коррекция антигипертензивной терапии с учетом возможных церебральных гипоперфузионных осложнений.

При сравнении заболеваемости разными формами инсульта выявлено значительное преобладание инфаркта мозга (от 65 до 80% по сведениям различных авторов) [3,4,21]. С учетом того, что ИБС в Республике Беларусь охватывает 13 – 15% населения и лидирует в структуре смертности, большую актуальность стало приобретать понимание гемодинамических причин возникновения ишемических повреждений мозга при остром коронарном синдроме, как наиболее прогностически неблагоприятных осложнений.

Острый коронарный синдром (ОКС) – это собирательное понятие, включающее в себя нестабильную стенокардию, острый не-Q инфаркт миокарда и острый инфаркт миокарда с подъемом ST сегмента [34]. Синдром введен в клиническую практику для выбора тактики лечения больного с острой коронарной патологией до установления окончательного диагноза. Осложнить течение ОКС могут следующие ишемические события головного мозга: гемодинамический инфаркт мозга, транзиторная ишемическая атака (ТИА), синкопальное состояние, острая гипоксическая энцефалопатия.

Гемодинамический инсульт составляет, по мнению различных авторов, от 8 до 53% всех ишемических инсультов [1,3,4,21]. Механизм гипоперфузии головного мозга, составляющий основу гемодинамического инсульта, в самой общей форме может быть определен как диспропорция между потребностью и возможностью обеспечения полноценного кровоснабжения головного мозга, в результате снижения минутного объема кровообращения, вследствие ОКС, кардиомиопатии, постинфарктного кардиосклероза и т.д. Среди факторов риска развития раннего (госпитального) гемодинамического инсульта у больных ОКС выделяют: инсульт в анамнезе, начальное повышение кардиоспецифических ферментов, пожилой возраст, проведенное аортокоронарное шунтирование, нарушения ритма [25,40].

Для более полного понимания механизма развития ишемического повреждения головного мозга в момент гипоперфузии, необходимо обозначить такие особенности церебральной гемодинамики, как наличие церебрального перфузионного давления и аутономность мозгового кровообращения.

Церебральное перфузионное давление (ЦПД) рассчитывается как разница между средним артериальным давлением (СрАД) и внутричерепным давлением (ВЧД): $ЦПД = СрАД - ВЧД$. Среднее артериальное давление вычисляется по формуле: $СрАД = АД_{пульсовое} / 3 + АД_{диаст.}$, где $АД_{пульсовое} = АД_{сист.} - АД_{диаст.}$.

Нормальная величина внутричерепного давления $\gg 10$ мм рт. ст. У находящегося в коме больного внутричерепное давление составляет не менее 25-30 мм рт. ст. Нормальным считается ЦПД равное 70-100 мм рт. ст. При ЦПД от 25 до 50 мм

рт. ст., возникают метаболические нарушения, приводящие к ишемии и снижению электрической активности мозга, а падение ЦПД ниже 25 мм рт. ст., характеризуется отсутствием биоэлектрической активности мозга на ЭЭГ и сопровождается необратимым повреждением мозга [8].

Головной мозг не имеет запасов кислорода, расходование всего резервного кислорода происходит в течении 10 – 12 с. Некроз нейронов коры головного мозга наступает при ишемии более 5 минут, нейронов среднего мозга – 10 минут, продолговатого мозга – 20 – 25 минут [10]. Отличительной особенностью мозговой гемодинамики является наличие специального сложного механизма поддержки церебральной перфузии, заключающейся в ауторегуляции мозгового кровотока. Он представляет собой локальную саморегулирующуюся сосудистую систему, работа которой направлена на обеспечение интракраниального кровотока путем изменения реактивности сосудов мозга (РСМ). РСМ отражает способность внутримозговых артерий/артериол адекватно изменять свой тонус, и как результат пиковую систолическую скорость кровотока, обеспечивая тем самым стабильность мозговой гемодинамики вне зависимости от колебаний системного артериального давления [4].

Саморегуляция мозгового кровообращения осуществляется интрацеребральными и внецеребральными регуляторными механизмами. К интрацеребральным относят миогенный, неврогенный, нейрогуморальный и метаболический механизмы. Внецеребральные механизмы связаны с деятельностью синокаротидного узла, депрессорным нервом, сократительной функцией сердца. Нарушения в регуляторных механизмах наступают при изменении систолического давления ниже 80 или выше 180 мм рт.ст., либо среднего артериального давления ниже 60 или выше 160 мм рт.ст. Минимальным критическим уровнем систолического давления принято считать 60 мм рт.ст., при дальнейшем снижении механизмы ауторегуляции мозгового кровотока отключаются, происходит так называемый «срыв ауторегуляции», в результате возникает линейная зависимость между системной и церебральной гемодинамикой, кровоток замедляется, развивается ишемия мозговой ткани и при недостаточности коллатерального кровообращения – ишемическое повреждение мозга [8,10].

Вышеперечисленные гемодинамические интервалы относятся только к здоровому населению. Развитие ишемического повреждения нейронов вследствие снижения перфузии головного мозга происходит, как правило, у пожилых пациентов страдающих постоянной, длительно существующей неполноценностью кровоснабжения мозга, обусловленной изменениями в его сосудистой системе вследствие атеросклеротического поражения и гипертонической ангиопатии. Многочисленные клинические наблюдения и специальные исследования последних лет убедительно свидетельствуют, что атеросклеротические изменения артериальной системы мозга, артериальная гипертензия (АГ), обменные нарушения, сопутствующие старению, в значительной степени снижают и ограничивают аутономию мозгового кровообращения [37]. Как правило, длительность и тяжесть течения АГ, в основном и определяют степень нарушения реактивности сосудов мозга (РСМ).

У лиц, страдающих АГ более 10 лет, реактивность сосудов снижена в 3 раза по сравнению с пациентами в группе с нормальным АД [5].

Пациенты, у которых развивается ишемическое повреждение мозга на фоне ОКС, в подавляющем своём большинстве принадлежат к группе повышенного риска болезней системы кровообращения и, как правило, имеют патологически измененную систему ауторегуляции церебральной гемодинамики. В результате этого, сужаются гемодинамические интервалы срабатывания механизмов ауторегуляции, так же снижается её эффективность, нарушается РСМ, которая может стать извращенной [6,10,21]. Этот механизм составляет основу повреждений мозга с одной стороны при гипертонических кризах, с другой – при кардиальном гиподинамическом синдроме (при ОКС), ятрогенной гипотензии, сердечных аритмиях и т.д. [4]. Доказано, что из-за локальной поломки системы ауторегуляции мозгового кровотока в остром периоде ОНМК, ткань мозга в зоне так называемой «полутени», остается беззащитной против потенциально повреждающего действия лабильной центральной гемодинамики [37].

К маркерам вероятного выраженного истощения цереброваскулярного резерва можно отнести пожилой возраст, наличие экстрапирамидного и/или псевдобульбарного синдрома, окклюзирующее поражение экстра-и интракраниальных артерий, деформацию магистральных артерий головы, очаговые (лакунарные) и/или диффузные (лейкоараоз) изменения вещества головного мозга, гипертрофию левого желудочка, наличие коронарной патологии [5,21].

По сообщениям некоторых авторов у пациентов с гемодинамическим инсультом в 70% случаев удаётся диагностировать кардиальную патологию. К наиболее частым причинам гемодинамического инсульта следует отнести безболевою ишемию миокарда и постоянную фибрилляцию предсердий. За ними следует синдром слабости синусового узла, пароксизмальная фибрилляция предсердий и острый коронарный синдром [21,22].

В настоящее время не существует специальных маркеров, достоверно подтверждающих гемодинамическую природу ИПМ. Только ретроспективный анализ нарушений в работе сердечно-сосудистой системы, которые могли оказывать влияние на уровень системного АД, позволяет предположить возможную патогенетическую сопряженность кардиальной патологии с гемодинамическим инсультом [21]. Особо следует подчеркнуть, что за церебральное гемодинамическое поражение в большинстве случаев ответственны транзиторные асимптомные кардиальные нарушения [22].

Гемодинамический характер повреждения головного мозга подтверждается методом исключения других этиологических факторов на основании клинических данных, данных анамнеза (ангинозные приступы, признаки сердечной недостаточности, сердечные аритмии и т.д.) и лабораторно-инструментальных методов исследования.

Если рассматривать патогенетический механизм повреждения нейронов на клеточном уровне, то существуют следующие процессы, возникающие при ишемии клеток головного мозга – это [2,4]: истощение энергетических ресурсов; избыточное накопление возбуждающих аминокислот, с нейротоксическим действием; избыточное накопление Ca^{2+} внутри клетки, активирующее энзимы

(липазы, протеазы, эндонуклеазы), вызывающее перегрузку митохондрий с разобщением окислительного фосфорилирования. В результате образуются активные формы кислорода, взаимодействующие с белками, нуклеиновыми кислотами и липидами по универсальному механизму свободнорадикального окисления.

В процессе активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), происходит разрушение внутриклеточных структур и клеточной стенки, приводящее к нарушению её проницаемости для ионов. Как результат высокой активности ПОЛ, в клетке и крови нарастает количество диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, и гидроперекисей липидов [15]. Избыточная генерация активных форм кислорода, приводит к тяжелому дисбалансу клеточного метаболизма [15]. Перекисное окисление липидов помимо повреждающего действия на нейроны, оказывает выраженное влияние на реологические свойства крови. Эритроциты первыми реагируют на изменение активности свободнорадикального окисления. При умеренной активности ПОЛ в крови, эритроциты сохраняют и даже улучшают свою способность к дезагрегации и деформации. При продолжающемся повышении активности ПОЛ эритроциты теряют свой отрицательный заряд, резко возрастает эритроцитарная агрегация и уменьшается способность этих клеток к деформации, что ведет к повышению вязкости крови и нарушениям в микроциркуляторном русле. При высокой степени активности окислительных процессов, свободнорадикальному окислению подвергаются белки плазмы – прежде всего фибриноген и альбумин, нарушается их структура, что ведет к увеличению вязкости плазмы [9,11,20].

Многогранный патогенез сердечно-сосудистой катастрофы, характеризующейся сочетанием ОКС и острого ИПМ определяет особенности лечения этой сложной категории больных. Так, например, положение о снижении повышенного артериального давления (АД) при инфаркте мозга до сих пор остается спорным. На данный момент существуют рекомендации, согласно которым, его необходимо снижать у пациентов, если систолическое АД превышает 220 мм рт.ст., а среднее 120 мм рт.ст [30,38]. В то же время существует мнение о том, что больным, которым необходимо снижение АД по другим медицинским показаниям, оно должно быть снижено [30]. В эту группу, например, входят пациенты, получающие тромболитическую или антикоагулянтную терапию (они должны иметь систолическое АД меньше 180 мм рт.ст., а диастолическое АД меньше 110 мм рт.ст.), а так же больные, у которых манифестирует острый коронарный синдром [30,38]. В случае, когда ОКС, осложненный острой ишемией мозга, возникает на фоне высоких цифр АД, необходимо помнить о том, что чрезмерное снижение АД приведет к гипоперфузии ишемизированных участков мозга в результате локальной поломки механизмов ауторегуляции мозгового кровотока и возникновения его полной зависимости от центральной гемодинамики [16,30].

Так как в основе патогенеза сосудистых заболеваний мозга и миокарда лежат схожие механизмы развития ишемии, подходы в терапии этих патологий имеют общие направления, включающие в себя реперфузию и вторичную профилактику рестеноза. Если в основе большинства случаев ОКС лежит артериальный тромбоз, то неврологическая составляющая ишемии при

сочетанной острой кардиоцеребральной патологии характеризуется совершенно иным механизмом возникновения. Исходя из того, что гемодинамическое ишемическое поражение мозга, происходит в результате падения фракции выброса миокарда, восстановление кровотока в системе мозговых артерий будет находиться в прямой зависимости от результатов купирования левожелудочковой недостаточности. В свою очередь успех восстановления сократительной способности миокарда, напрямую зависит от сроков возобновления кровотока в зоне коронарного тромбоза. Поэтому очевидно, что в терапии сочетанного кардиоцеребрального повреждения, первоочередной задачей является реваскуляризация в зоне ишемического повреждения миокарда. Современные варианты реперфузии в кардиологии делятся на инвазивные и неинвазивные (консервативные). Консервативная стратегия подразумевает использование тромболитиков как препаратов первого ряда [11], наиболее распространенными из которых являются стрептокиназа и альтеплаза (рекомбинантный тканевой активатор плазминогена). Если сравнивать эти препараты в рамках кардиологической практики, то преимущество альтеплазы заключается в отсутствии широкого спектра побочных эффектов, присущих стрептокиназе [33], в отличие от ситуаций с нарушением мозгового кровообращения, для которых стрептокиназа исключена как препарат выбора из-за высокого риска геморрагических осложнений [30]. Таким образом, для проведения тромболитической терапии, у больных с сочетанием ОКС и ишемией головного мозга, целесообразно использование только препаратов активирующего фибринсвязанный плазминоген [30]. Но в то же время нельзя забывать о том, что ОКС и ишемическое повреждение мозга одновременно являются взаимным относительным противопоказанием в случае тромболитического, а верифицированный на КТ обширный инфаркт мозга (> 1/3 гемисферы)- абсолютным противопоказанием для введения тромболитиков [30]. Пациентам с ОКС, осложненным острым ишемическим повреждением мозга, можно рекомендовать инвазивную стратегию, но исследования показали-ранняя коронарная интервенция значительно повышает риск цереброваскулярных осложнений [28,31], поэтому каждый подобный случай должен рассматриваться индивидуально.

Все больные с ОКС как можно раньше должны начать получать аспирин, клопидогрель (возможно в комбинации с ингибиторами гликопротеиновых П₂/П₃ рецепторов) и антикоагулянтную терапию [28]. Если проводилась тромболитическая терапия с использованием альтеплазы или стрептокиназы, антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином назначается в течение 2-3 суток [11,33].

Больным с инфарктом мозга аспирин назначается в течение 24 часов с момента поступления или только спустя 24 часа после тромболитического. Считают, что назначения гепарина в остром периоде инфаркта мозга, оправдано лишь в случае кардиоэмболического инфаркта, с высоким риском реэмболизации, прогрессирующем каротидном стенозе, высоком риске тромбоза глубоких вен конечностей, тромбоза церебральных вен и др. [17,30,38]. При наличии у пациента среднетяжелого или тяжелого инсульта (> 1/3 гемисферы)- антикоагулянты противопоказаны. В настоящее время не накоплено достаточных

доказательных данных, в которых клопидогрель и ингибиторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов продемонстрировали бы преимущество перед аспирином в качестве моно или комбинированной терапии у этой категории больных [30].

Использование нитроглицерина считается возможным для пациентов с инфарктом мозга, особенно при высоком диастолическом АД [38]. Терапия β -блокаторами, ингибиторами АПФ так же может, а в подавляющем большинстве случаев и должна назначаться или продолжаться у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения на фоне острого коронарного синдрома [38]. Достаточно важным компонентом терапии у больных с ОКС, осложненным ИПМ, является применение церебропротекторов.

Сочетание цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии ассоциируется с высокой смертностью, поэтому требует от клинициста кропотливого и дифференцированного подхода в определении этиопатогенетических и терапевтических алгоритмов ведения данной категории пациентов.

Литература

1. Варлоу, Ч. П., Денис, М. С., Ж. ван Гейн и др. Инсульт: практическое руководство для ведения больных. Пер. с англ. // СПб., 1998. 629 с.
2. Верещагин, И. В., Танащян, М. М., Федорова, Т. Н., Смирнова, И. Н. Антиоксиданты в ангионеврологии // Атмосфера. Нервные болезни. М., 2004. № 3. С. 8 – 12.
3. Виберс, Д. О., Фейгин, В. Л., Браун, Р. Д. Руководство по цереброваскулярным заболеваниям. Пер. с англ. // М., 1999. 672 с.
4. Виленский, Б. С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение // М., 2002. 397 с.
5. Гераскина, Л. А., Суслина, З. А., Фонякин, А. В. Реактивность сосудов головного мозга у больных дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертензии и риска развития гипоперфузии мозга // Терапевтический архив. М., 2001. № 2. С. 43 – 48.
6. Гусев, Е. И., Скворцова, В. И. Современные представления о лечении острого церебрального инсульта // Consilium Medicum. М., 2000. Т. 2. № 2. С. 14 – 22.
7. Гусев, М. В., Минеева, Л. А. Микробиология // М., 1992. 464 с.
8. Дж. Эдвард Морган-мл., Мэвид, С. Клиническая Анестезиология. Книга вторая //СПб., 2000. 360 с.
9. Ионова, В. Г., Суслина, З. А. Реологические свойства крови при ишемических нарушениях мозгового кровообращения // Неврологический журнал. М., 2002. № 3. С. 4 – 10.
10. Измайлов, И. А. Этиология, патогенез, клиническая диагностика, дифференциальная диагностика и лечение острых нарушений мозгового кровообращения // Русский медицинский журнал. М., 2003. № 10. С. 17 – 21.
11. Клинические протоколы диагностики и лечения, больных с заболеваниями системы кровообращения // Приложение 3 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 274. 19.05.2005.
12. Клинические протоколы диагностики и лечения, больных с патологией нервной системы // Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь №274. 19.05.2005.

13. Ройтман, Е. В., Дементьева, И. И., Азизова, О. А. и др. Изменение реологических свойств крови и осмотической резистентности эритроцитов при активации свободнорадикальных процессов // Клиническая лабораторная диагностика. М., 2001. № 3. С. 42 – 44.
14. Руксин, В. В. Неотложная кардиология // Санкт-Петербург, Невский диалект. 1997. 471 с.
15. Сметнев, А. С., Шевченко, Н. М., Гроссу, А. А. Синкопальные состояния // Кардиология. М., 1988. № 2. С. 107 – 110.
16. Суслина, З. А. Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. М., 2000. № 10. С. 34 – 38.
17. Суслина, З. А. Ишемический инсульт: принципы лечения в острейшем периоде // Атмосфера. Нервные болезни. М., 2004. № 1. С. 14 – 18.
18. Харченко, В. И., Какорина, Е. П., Корякин, М. В. и др. Смертность от болезней системы кровообращения в России и в экономически развитых странах. Необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики в Российской Федерации // Российский кардиологический журнал. М., 2005. № 2. С. 5 – 18.
19. Трошин, В. Д. Острые нарушения мозгового кровообращения // М., 2006. 432 с.
20. Харамоненко, С. С., Ракитянская, А. А. Электрофорез клеток крови в норме и патологии // Минск, 1974. 144 с.
21. Фонякин, А. В., Гераскина, Л. А. Современные задачи кардионеврологии // Атмосфера. Нервные болезни. М., 2005. № 2. С. 18 – 25.
22. Фонякин, А. В. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте // СПб., 2005. 224 с.
23. Широков, Е. А., Симоненко, В. Б. Современные представления о роли гемодинамических кризов в этиологии и патогенезе инсульта // Научно-практический журнал Клиническая медицина. М., 2001. № 8. С. 33 – 37.
24. Яхно, Н. Н., Штульман, Д. Р. Болезни нервной системы: руководство для врачей // М., 2001. Т. 1. 744 с.
25. Andrzej Budaj et al. Magnitude of and Risk Factors for In-Hospital and Postdischarge Stroke in Patients with Acute Coronary Syndromes: Findings from a Global Registry of Acute Coronary Events // Circulation. 2005. V. 111. P. 3242 – 3247.
26. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003 // Cerebrovascular Diseases. 2003. V.16. P. 311 – 337.
27. Jane Prosser et al Predictors of Early Cardiac Morbidity and Mortality After Ischemic Stroke // Stroke. 2007. V. 38. P. 2295 – 2305.
28. Jeffrey, L. Anderson, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina / Non ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary // Circulation. 2007. V. 116. P. 803 – 877.
29. Grande, P.O., Nordstrom, C.H. Treating elevated intracranial pressure: Do we raise or lower the blood pressure? // Critical Care Medicine. 1998. V. 26. P. 1787 – 1788.
30. Harold, P. Adams, Jr. et al. Guidelines for the Early Management of Adults with Ischemic Stroke: A Guideline from the American Heart Association / American Stroke Association. // Stroke. 2007. V. 38. P. 1655 – 1711.

31. Lisa Cronin et al. Stroke in Relation to Cardiac Procedures in Patients With Non – ST-Elevation Acute Coronary Syndrome // *Circulation*. 2001. V. 104. P. 269 – 274.
32. Loh, E, Sutton, M.S. et al. Ventricular Dysfunction and the Risk of Stroke after Myocardial Infarction // *The New England journal of medicine*. 1997. № 4. P. 251 – 257.
33. Magnus, E. Ohman, et al. Intravenous Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction // *Chest*. 2001. V. 119. P. 253 – 277.
34. Maynard, S. J. et al. Management of acute coronary syndromes // *BMJ*. 2000. V. 321. P.220 – 223.
35. Mandip, S. Dhamoon. Risk of Myocardial Infarction or Vascular Death After First Ischemic Stroke // *Stroke*. 2007. V. 38. P. 1752 – 1758.
36. Morris, P. J. et al. Changes in canine intracranial pressure in response to infusions of sodium nitroprusside and trinitroglycerine // *British Journal of Anaesthesia*. 1982. V. 54. № 9. P. 991 – 995.
37. Paulson, O.B., Strandgaard, S., Edvinson, L. Cerebral autoregulation // *Cerebrovasc. Brain. Metab. Rev.* 1990. № 2. P. 161 – 192.
38. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003 // *Cerebrovascular Diseases*. 2003. V. 16. P. 311 – 337.
39. Thomas Mooe et al. Ischemic Stroke: Impact of a Recent Myocardial Infarction // *Stroke*. 1999. V. 30. P. 997 – 1001.
40. Westerhout, CM et al. Predictors of stroke within 30 days in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // *Eur Heart J*. 2006. V. 27. P. 2956 – 2961.