Метанализ литературы: транзиторная ишемическая атака перед инсультом – клинический эквивалент ишемического прекондиционирования

Шмонин А.А. [1,2], *Вербицкая Е.В.* [1], *Мельникова Е.В.* [1] , *Иванова Г.Е.* [3]

1 – Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8,

2 - Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2.

3 - НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Аннотация

Цель данного исследования: провести анализ литературы об оценке смертности, инвалидизации и функционального восстановления пациентов с предшествующими ТИА перед инсультом по сравнению с пациентами без ТИА. Проведен анализ литературы, в котором изучалась роль ТИА перед ишемическим инсультом. Анализ проводился в базе PubMed и в базах национальной библиотеки СПб. Отобрано 16 публикаций посвященных данной теме, из них 1 отечественная, а остальные выполнены зарубежными авторами. Большинство работ свидетельствуют о наличии защитного эффекта ТИА. В группу инсульты без ТИА было включено 7912 пациентов, а в группу инсульты с предшествующими ТИА - 703 пациента (6 исследований). Выявлено, что наличие ТИА перед инсультом приводило к достоверному (p=0,0002) увеличению положительных исходов по сравнению с группой без ТИА (таблица 2) OR 1.38 [1.16, 1.63]. По результатам анализа (2 исследования) выявлено, что наличие ТИА перед инсультом не приводило к достоверному (p=0.30) снижению летальности после

инсульта по сравнению с группой без ТИА OR 0.74 [0.42, 1.31]. Возможно, одной из причин отсутствия снижения летальности после инсульта с предшествующими ТИА является, тот факт, что в исследовании Arbiox (2004) были включены пациенты старше 80 лет. Как известно, эффективность ишемического прекондиционирования снижается с возрастом согласно данным экспериментальных исследований. По остальным конечным точкам нашего исследования, указанным выше, были выявлены значимые расхождения в методах оценки и интерпретации клинических характеристик, что не позволило применить статистический анализ.

Заключение: Транзиторная ишемическая атака способствует активации механизмов эндогенной нейропротекции, что проявляется развитием менее тяжелых форм цереброваскулярных событий и лучшим восстановлением пациентов после инсульта, и, таким образом, транзиторная ишемическая атака может рассматриваться как клинический эквивалент ишемического прекондиционирования.

Abstract.

Meta-analysis: ischemic preconditioning after transient ischemic attack protects against stroke in humans

Shmonin A.A. [1,2], *Verbitskay E.V.* [1], *Melnikova E.V.* [1], *Ivanova G.E.* [3]

1 – First Saint-Petersburg I.P. Pavlov State Medical University, 197022, Saint-Petersburg, Russian Federation, Lev Tolstoy str., 6/8, langendorff@gmail.com

2 - V. A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood and Endocrinology, 197341, St-Petersburg, Russian Federation, Akkuratova str., 2

3 - Institute of cerebrovascular disease and stroke of Pirogov Russian National Research Medical University.

Background. We hypothesize that transient ischemic attacks can afford a protection against stroke in humans as well as ischemic preconditioning (IPC) can reduce ischemic brain injury in experiments.

Methods. We used 16 studies from Pubmed and Russian libraries (15 in English and 1 in Russian). All articles were about role of TIA before stroke. Our aim was to study how TIA can influence on favorable outcome, mortality, neurologic deficit, infarct size after stroke. For statistic analysis we used Mantel Hanzel test.

Results. To study role of TIA in favorable outcome we included six reports with equal design in meta-analysis. They were 7912 patients with only stroke and 703 patients with TIA before stroke. This meta-analysis provided evidence that patients with prior TIA had more favorable outcome, than patients with only stroke (p=0,0002). We didn't take into account the clinical features of stroke and TIA (pathophysiology mechanisms, etiology, time from TIA to stroke, severity of stroke, associated illness, duration of TIA symptoms, gender and others). To test the influence of TIA on the stroke mortality we analysed only two trials. They were 3108 patients with only stroke and 361 patients with TIA before stroke. In contrast, TIA didn't lead to decrease of mortality after stroke (p=0,30). All patients in this part of meta-analysis were older than 60 years and it may be one of the reasons for absence of positive result. We can't study how the TIA influenced on neurologic deficit, disability and infarct size after stroke because authors used different indicators and statistic methods.

Conclusions. TIA may have an ischemic preconditioning effect in the human brain, which leads to elevating of favorable outcomes after stroke.

Keywords: meta-analysis, ischemic preconditioning, transient ischemic attack, stroke, humans.

Введение.

Острые нарушения мозгового кровообращения являются одной из ведущих причин смерти и инвалидизации в Российской Федерации и в мире. Статистические данные позволили Всемирной Организации Здравоохранения в 2004 году объявить инсульт заболеванием, угрожающим жизни и здоровью каждого жителя Земли. В России ежегодно регистрируется 450 000 инсультов (или 2,5–3 случая на 1000 населения в год), инсульты (3,2 на 10.000 населения в год) занимают первое место (40–50%) среди всех причин инвалидности [3, 4].

В патогенезе развития ишемического повреждения мозга в последние годы выделяют механизмы активной защиты тканей от повреждения, т.е. механизмы эндогенной нейропротекции [7, 8, 11, 12, 13, 14]. Эндогенная нейропротекция – система кратковременных и долговременных реакций организма на внешние и внутренние стимулы, приводящих к повышению устойчивости нервной ткани к повреждению различной природы [8]. Система направлена, в первую очередь, на сохранение функционирующей массы нервных и глиальных клеток, а также их пространственного расположения при повреждении мозга. Наиболее известными феноменами эндогенной нейропротекции являются ишемическое пре- и посткондиционирование. Ишемическое прекондиционирование – это повышение устойчивости ткани к ишемическому и реперфузионному повреждению, возникающее после умеренных повреждающих воздействий (например, коротких эпизодов ишемии и реперфузии) [1, 2, 5, 13]. После работы, продемонстрировавшей защитный эффект ишемического прекондиционирования при ишемии мозга в 1990 году [19], возникла гипотеза о том, что транзиторная ишемическая атака (ТИА) может быть клиническим эквивалентом ишемического прекондиционирования [9, 16]. Согласно данным литературы [20, 24, 25] было показано, что ТИА может выступать в качестве

прекондиционирующего стимула перед ишемическим инсультом. Однако эти сведения противоречивы, и ряд исследователей не подтверждают защитный эффект ТИА [17, 21].

Хотелось бы отметить, что согласно данным современных метанализов литературы, ТИА является предиктором инсульта [27]. Наличие в анамнезе ТИА повышает риск инсульта. Риск инсульта после ТИА увеличивается в зависимости от времени после ТИА и составляет 9.9% через 2 дня, 13.4% через 30 дней и 17.3% через 90 дней.

Материалы и методы:

Нами был проведен анализ литературы с 1998 года, в которой изучалась роль ТИА перед ишемическим инсультом. Изучение литературы не дало однозначного ответа о роли ТИА перед инсультом как защитного явления. Данные литературы были противоречивы. Потребовалось выполнить статистическую обработку данных, так как многие исследования имели сходный дизайн. Данное исследование основано на статистическом анализе литературных источников, определяющих влияние ТИА перед инсультом на летальность, инвалидизацию и выраженность неврологического дефицита.

Анализ проводился в базах данных Национальной библиотеки Санкт-Петербурга и MEDLINE. Отобрано 14 публикаций, посвященных данной теме [6, 8, 9, 10, 17, 20, 21, 22, 22, 24, 26, 28, 29], из них две отечественных, а остальные выполнены зарубежными авторами. В метанализе использовано отношение шансов по методу Мантель-Ханзел (Mantel Hanzel test).

11 авторов выделили две группы пациентов. Это пациенты с ишемическим инсультом с предшествующими ТИА или без таковых. Авторы оценивали влияние ТИА перед инсультом на летальность, неврологический дефицит при поступлении,

количество положительных исходов и размер очага ишемического повреждения (Таблица 1). В общей сложности, было исследовано 13737 пациентов с инсультом без предшествующей ТИА и 1634 пациентов с ТИА и инсультом. Ни в одном исследовании не было показано, что ТИА перед инсультом приводит к утяжелению инсульта или замедлению восстановления. Два исследования продемонстрировали отсутствие различий между двумя группами по изучаемым показателям [17, 21]. Одной из причин отсутствия положительного влияния предшествующей ТИА на течение инсульта в работе Morte D.D. заключается в выборе возрастной категории пациентов в исследовании. Все больные были старше 65 лет. Как известно, эффективность ишемического прекондиционирования мозга снижается с возрастом [13]. Так, He Z. и совт. [18] показали снижение защитного эффекта прекондиционирования у крыс большого возраста по сравнению с молодыми животными на модели 4-х сосудистой ишемии мозга. Данный результат авторы объясняют угнетением активности факторов, участвующих в развитии эндогенной нейропротекции.

В большинстве работ, напротив, отмечается положительное действие предшествующих ТИА на течение инсульта. Работа Wegener S. и соавторов [25] представляет особый интерес, поскольку выполнена на высоком методическом уровне. Авторы изучали влияние ТИА перед инсультом на выраженность ишемического поражения по данным магнитно-резонансной терапии и рентгеновской компьютерной томографии. Было доказано, что степень инвалидизации и неврологический дефицит были статистически ниже в группе с предшествующими ТИА. Также в группе с ТИА, при исходно одинаковых показателях перфузионных нарушений и тяжести состояния, отмечено достоверное снижение размера инфаркта мозга. Было показано, что предшествующие ТИА не влияли на выраженность циркуляторных нарушений в зоне ишемии.

По данным экспериментальных исследований известно, что большое значение в развитии защитного эффекта прекондиционирования играет длительность умеренного повреждения и время от него до начала инсульта. Некоторые авторы ставили целью изучить влияние характеристик ТИА на защитный эффект, возникающий в результате ТИА-прекондиционирования. Условно была проведена аналогия между длительностью ишемии и временем существования симптомов ТИА (очаговых или общемозговых симптомов).

В статье Schaller B. 2005 года было показано, что ТИА уменьшает выраженность неврологического дефицита и очага инсульта (по МРТ), и увеличивает количество положительных исходов. Авторы продолжили изучение эффективности прекондиционирования в зависимости от характеристик ТИА. Так, было показано, что только ТИА, длящиеся 10-20 минут, были ассоциированы с увеличением количества положительных исходов. Группы с ТИА продолжительностью 21-60 минут были сопоставимы с группой с инсультами без ТИА. Пациенты с тремя ТИА в анамнезе имели больше положительных исходов, чем пациенты с одной или двумя ТИА. Пациенты с ТИА, которые развивались менее чем за 7 дней до инсульта, имели больше положительных исходов, чем пациенты с ТИА более, чем за 7 дней. Предшествующие ТИА увеличивали частоту реканализаций при тромболизисе (по TIMI). Причем наибольшее число реканализаций наблюдалось в группе с ТИА за 1-7 дней до инсульта, несколько ТИА демонстрировали лучшее влияние на реканализацию, чем одна. Аспирин негативно влиял на защитный эффект ТИА, снижая его. Так, больше положительных исходов наблюдалось в группе пациентов с ТИА, не получающих аспирин. Перфузионный дефицит по МРТ имел тенденцию к уменьшению в группе пациентов с предшествующими ТИА.

В статье J. Moncayo [20] проведен глубокий анализ влияния характеристик ТИА на защитный эффект прекондиционирования. Была выявлена зависимость количества положительных исходов от длительности симптомов ТИА и показано, что наиболее выраженный защитный эффект при ТИА возникал при длительности симптомов от 10 до 20 минут, что согласуется с данными Schaller B. [23]. При отдалении от указанных временных рамок количество положительных исходов снижалось. Для развития максимального защитного эффекта ТИА на мозг необходимо, чтобы ТИА развилась не более чем за 7 дней.

Таким образом, на примере двух исследований было показано, что защитный эффект ТИА наиболее выражен при длительности симптомов от 10 до 20 минут и времени от ТИА до инсульта не более 7 дней.

Статистические данные исследований роли ТИА перед инсультом. Таблица 1.

Автор, год, страна	**Пациенты**		**Летальность**	**Положительные исходы**	**Размер очага поражения**	**Тяжесть при поступлении**	**Примечания**
	Инсульт	**ТИА + Инсульт**					
Yamamoto H, 1998 (Швейцария)	1644	324	Не оценивали	Не оценивали	Не оценивали	↓ (P=0.01)	Некардиоэмболи-ческие инсульты
Weih M., 1999 (Germany)	111	37	Не оценивали	↑ (P=0.025)	Не оценивали	↓ (P=0.01)	-
Moncayo J., 2000 (Switzerland)	2 086	293	Не оценивали	↑ (p= 0.004)	Не оценивали	↓ (P= 0.009)	-
Castillo J, 2003 (Испания)	283	38	Не оценивали	↑ (p<0.001)	↓ (p<0.001) КТ	Не оценивали	Нелакунарные инсульты
Arboix A., 2004 (Испания)	1103	166	Не влияет (NS)	↑ (p<0.03)	Не оценивали	Не оценивали	Нелакунарные инсульты
Sitzer M, 2004 (Германия)	4465	332	Не оценивали	↑ (p=0.001)	Не оценивали	↓ (p<0.05)	-

Johnston, S. C. 2004 (США)	1707	180	Не оценивали	Не влияет (P=0.52)	Не оценивали	Не оценивали	-
Wegener S., 2004 (Германия)	49	16	Не оценивали	↑ (p=0.001)	↓ (P=0.014) МРТ	↓ (p=0.004)	-
Schaller B. 2005 (Швейцария)	119	11	Не оценивали	↑ (p < 0.0001)	↓ (p < 0.05) МРТ и КТ	↓ (p<0.05)	-
Morte D.D., 2008 (Италия и США)	164	42	Не оценивали	Не влияет (P = 0.916)	Не оценивали	Не влияет (P = 0.594)	Пациенты старше 65 лет. Нелакунарные инсульты.
Zsuga J., 2008 (Венгрия)	2006	195	↓ (P = 0.041)	Не оценивали	Не оценивали	↓ (P < 0.001)	-
Всего	**13737**	**1634**					

Статья Paul N.L.M. [22] посвящена оценке риска инсульта после ТИА. Авторы тестировали шкалу ABCD2 [22]. Оказалось, что риск повторного нарушения мозгового кровообращения выше после однократной ТИА, чем после повторных ТИА (два и более). Таким образом, увеличение количества ТИА ассоциировано со снижением риска повторного цереброваскулярного события.

Результаты:

Для проведения метанализа были отобраны статьи, выполненные с одинаковым дизайном и применением сходных статистических методов. Так стало возможным осуществить метаналитический подход в отношении двух показателей – летальности и положительных исходов. Причем наш анализ литературы не позволил выделить подгруппы ТИА по их клиническим характеристикам. Целью метанализа было оценить влияние факта наличия ТИА перед инсультом на летальность и число положительных исходов независимо от характеристик ТИА (время длительности симптомов ТИА, количество ТИА, бассейн пораженной артерии и др.) и инсульта, пола, возраста, наличия сопутствующих заболеваний.

Для оценки влияния предшествующих ТИА на частоту положительных исходов после инсульта было выбрано 6 статей. В группу «инсульты без ТИА» было включено 7912 пациентов, а в группу «инсульты с предшествующими ТИА» - 703 пациента. В качестве определения положительных исходов использовали оценку по шкале Ренкин 0-1 баллов и по шкале Бартел более 90 баллов через 3 месяца после инсульта.

Согласно данным статистического анализа выявлено, что наличие ТИА перед инсультом приводило к достоверному (p=0,0002) увеличению положительных исходов по сравнению с группой без ТИА (таблица 2) OR 1.38 [1.16, 1.63].

Таблица 2.

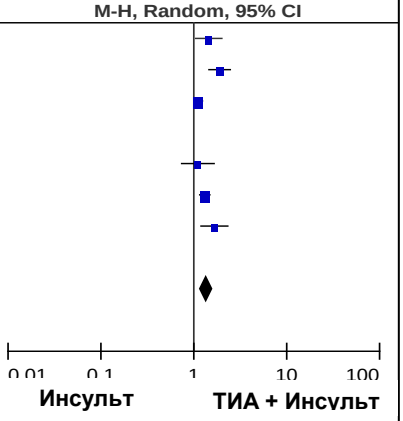
Влияние ТИА перед инсультом на число положительных исходов

(метод Мантель-Ханзеля - Mantel Hanzel test).

Study or Subgroup	ТИА+инсульт Events	ТИА+инсульт Total	Инсульт Events	Инсульт Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Arbiox, 2004	36	166	165	1103	13.4%	1.45 [1.05, 2.00]
Castillo. 2003;	23	27	48	107	16.0%	1.90 [1.46, 2.47]
Moncayo. 2000;	105	140	1398	2086	24.0%	1.12 [1.01, 1.24]
Moncayo. 2000;	170	293	1398	2086	0.0%	0.87 [0.78, 0.96]
Schaller B.. 2005;	8	11	46	70	10.6%	1.11 [0.74, 1.65]
Sizer M.. 2004;	153	332	1567	4465	23.0%	1.31 [1.16, 1.48]
Weih M.. 1999;	20	27	36	81	13.0%	1.67 [1.20, 2.32]
Total (95% CI)		**703**		**7912**	**100.0%**	**1.38 [1.16, 1.63]**
Total events	345		3260			

Heterogeneity: Tau² = 0.03; Chi² = 19.42, df = 5 (P = 0.002); I² = 74%

Test for overall effect: Z = 3.72 (P = 0.0002)



Для оценки влияния предшествующих ТИА на летальность после инсульта было выбрано 2 статьи. В группу «инсульты без ТИА» было включено 3108 пациентов, а в группу «инсульты с предшествующими ТИА» - 361 пациента. По результатам анализа выявлено, что наличие ТИА перед инсультом не приводило к достоверному (p=0.30) снижению летальности после инсульта по сравнению с группой без ТИА (таблица 4) OR 0.74 [0.42, 1.31]. Возможно, одной из причин отсутствия снижения летальности после инсульта с предшествующими ТИА является тот факт, что в исследовании Arboix A., 2004.

были включены пациенты старше 80 лет. Как указывалось ранее, эффективность ишемического прекондиционирования снижается с возрастом согласно данным экспериментальных исследований.

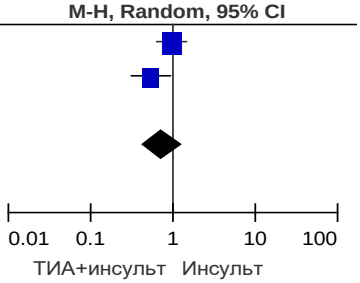
Таблица 4.

Влияние ТИА перед инсультом на внутригоспитальную летальность (метод Мантель-Ханзеля - Mantel Hanzel test).

Study or Subgroup	ТИА+инсульт Events	ТИА+инсульт Total	инсульт Events	инсульт Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
Arbiox, 2004	32	166	219	1103	54.7%	0.96 [0.64, 1.46]
Zsuga 2008	15	195	268	2005	45.3%	0.54 [0.31, 0.93]
Total (95% CI)		**361**		**3108**	**100.0%**	**0.74 [0.42, 1.31]**
Total events	47		487			

Heterogeneity: Tau² = 0.11; Chi² = 2.80, df = 1 (P = 0.09); I² = 64%

Test for overall effect: Z = 1.03 (P = 0.30)



По остальным конечным точкам нашего исследования, указанным выше, были выявлены значимые расхождения в методах оценки и интерпретации клинических характеристик, что не позволило применить статистический анализ.

Таким образом, ТИА перед ишемическим инсультом является клиническим эквивалентом ишемического прекондиционирования, что проявляется увеличением числа положительных исходов.

Наличие защитного эффекта ТИА перед инсультом доказывает существование феномена ишемического прекондиционирования мозга применительно к человеку. Причем, выраженность защитного эффекта прекондиционирования, выявленного по результатам нашего исследования, позволяет предположить преимущество эндогенной нейропротекции перед фармакологической, поскольку ни один из современных нейропротективных препаратов не доказал своей эффективности при ишемическом инсульте [15]. Полагаясь на результаты данной работы, создание методов и средств нейропротекции, основанных на феномене прекондиционирования и стимуляции эндогенной нейропротекции, может быть перспективным.

Учитывая данные нашего исследования о возможной роли ТИА как клинического маркера активации эндогенной нейропротекции и данные литературы о

риске цереброваскулярных событий после перенесенных ТИА, следует комплексно подходить к оценке значения сосудистых событий. «Защитный эффект» ТИА может зависеть от клинической характеристики и патогенетического типа сосудистого события. Возможно, что ТИА, длительность симптомов, которых составляет более 60 минут, не влияет на эндогенные механизмы. Таким образом, полученные данные не противоречат результатам эпидемиологических исследований о роли ТИА как предвестника инсульта. Выявляя активацию эндогенной нейропротекции за счет развития ТИА, следует учитывать особенности лекарственной терапии. Такие препараты как антиоксиданты и глибенкламид, возможно, способны блокировать защитные эффекты прекондиционирования. Требуется проведение дальнейших исследований с учетом «дуалистической» роли ТИА и инсульта.

Выводы:

Транзиторная ишемическая атака способствует активации механизмов эндогенной нейропротекции, что проявляется развитием менее тяжелых форм цереброваскулярных событий и лучшим восстановлением пациентов после инсульта, и, таким образом, транзиторная ишемическая атака может рассматриваться как клинический эквивалент ишемического прекондиционирования.

Список литературы:

1. Власов Т.Д., Байса А.Е., Шмонин А.А., Вавилов В.Н., Мельникова Е.В. Защитный эффект ишемического прекондиционирования при фокальной ишемии головного мозга крысы различной продолжительности// Клиническая патофизиология. – 2008. - №1. – С. 54-57.

2. Власов Т.Д., Коржевский Д.Э., Полякова Е.А. Ишемическая адаптация головного мозга крысы как метод защиты эндотелия от ишемического/реперфузионного повреждения// Росс. Физиол. Журн. им. Сеченова. - 2004. - Том 90 (1). – С.40-48.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Киликовский В.В. Проблема инсульта в Российской Федерации/ Качество жизни. Медицина. - 2006. - №2(13). - С.10-14.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга/ М. - 2001. - 328 С.
5. Цейтлин А.М., Лубнин А.Ю., Зельман В.Л., Элиава Ш.Ш. Ишемическое прекондиционирование мозга// Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2010. - №3. - С.14-22.
6. Шварцбурд Т.Я. Клинические особенности течения полушарных инфарктов мозга у больных странзиторными ишемическими атаками и без оных // автореферат на соиск. уч. ст. к.м.н., Москва., 2005.
7. Шмонин А.А., Байса А.Е., Мельникова Е.В., Вавилов В.Н., Власов Т.Д. Защитные эффекты раннего ишемического прекондиционирования при фокальной ишемии мозга у крыс: роль коллатерального кровообращения// Российский физиологический журнал им. Сеченова, Том 97, № 2, 2011, С.203-213.
8. Шмонин А.А., Мельникова Е.В., Власов Т.Д. Эндогенная защита при ишемическом повреждении мозга// Медлайн-экспресс 2011, №1 (207), С.46-51.
9. Altieri M., G. van Melle, Bogousslavsky J. Do transient ischemic attack protect from severe subsequent stroke?// Stroke. – 1998. – 29. – P.320.
10. Castillo J., Moro M.A., Blanco M., Leira R., Serena J., Lizasoain I., Davalos A. The release of tumor necrosis factor-alpha is associated with ischemic tolerance in human stroke// Ann. Neurol. – 2003. – 54. – P.811– 819.
11. Dirnagl U., Becker K., Meisel A. Preconditioning and tolerance against cerebral ischaemia: from experimental strategies to clinical use// Lancet Neurol. – 2009. - 8(4). – P.398-412.
12. Dirnagl U. Iadecola C., Moskowitz M.A. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view// Trends Neurosci. – 1999. - 22(9). – P.391-397.

13. Dirnagl U., Meisel A. Endogenous neuroprotection: mitochondria as gateways to cerebral preconditioning?// Neuropharmacology. 2008. - 55(3). – P.334-344.
14. Dirnagl U., Simon R.P., Hallenbeck J.M. Ischemic tolerance and endogenous neuroprotection// Trends Neurosci. – 2003. - 26(5). – P.248-254.
15. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008// Cerebrovasc Dis. – 2008. - 25(5). - P.457-507.
16. Hakim A.M. Could transient ischemic attacks have a cerebroprotective role? // Stroke. – 1994. – 25. –P.715.
17. Johnston S.C. Ischemic preconditioning from transient ischemic attacks?// Stroke. - 2004. – Vol. 35. – (Suppl. I). – P. 2680—2682.
18. He Z. Crook J.F. Meschia J.E. et al Aging blunts ischemicpreconditioning-induced neuroprotection following transient global ischemia in rats/ Curr Neurovasc Res 2005; 2: 365–374.
19. Kitagawa K., Matsumoto M., Tagaya M. et al "Ischemic tolerance" phenomenon found in the brain/ // Brain Res. – 1990. – Vol 528. – P.21−24.
20. Moncayo J., de Freitas G.R., Bogousslavsky J., Altieri M., van Melle G. Do transient ischemic attacks have a neuroprotective effect?// Neurology. – 2000. – 54 (11). - P.2089-2094.
21. Morte D.D. Abete P., Gallucci F.et al Transient ischemic attack before nonlacunar ischemic stroke in the elderly// J. Stroke Cerebrovasc Dis. -2008. - 17(5). – P.257-262.
22. Paul N.L.M., Chandratheva A., Rothwell P.M. Recurrent transient ischaemic attack, capsular warning syndrome, ABCD2 score and early risk of stroke: a population-based study // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2010. – 81. – P.21
23. Schaller, B. Ischemic preconditioning as induction of ischemic tolerance after transient ischemic attacks in human brain: its clinical relevance // Neurosci. Lett. – 2005. - 377(3). – P.206-211.

24. Sitzer M., Foerch C., Neumann-Haefelin T., Steinmetz H., Misselwitz B., Kugler C., Back T. Transient ischaemic attack preceding anterior circulation infarction is independently associated with favourable outcome// J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. – 2004. – 75. – P.659–660.
25. Wegener S., Gottschalk B., Jovanovic V. et al MRI in Acute Stroke Study Group of the German Competence Network Stroke. Transient ischemic attacks before ischemic stroke: preconditioning the human brain? A multicenter magnetic resonance imaging study// Stroke. – 2004. - 35(3). - P.616-621.
26. Weih M., Kallenberg K., Bergk A. et al Attenuated stroke severity after prodromal TIA. A role for ischemic tolerance in the brain?/ // Stroke. - 1999. – 30. - P.1851–1854.
27. Wu C.M., McLaughlin K., Lorenzetti D.L. et al. Early risk of stroke after transient ischemic attack: A systematic review and meta-analysis// Arch. Intern. Med. – 2007. – 167. - P.2417–2422.
28. Yamamoto H., Bogousslavsky J., van Melle G. Different predictors of neurological worsening in different causes of stroke// Arch. Neurol. – 1998. – 55. – P.481–486.
29. Zsuga J., Gesztelyi R., Juhasz B. et al Prior transient ischemic attack is independently associated with lesser in-hospital case fatality in acute stroke// Psychiatry Clin. Neurosci. - 2008. - 62(6). – P.705-712.