

Патогенетические и терапевтические аспекты кардиоэмболического инсульта

© А.В. РОМАНЕНКО, Э.Ю. СОЛОВЬЕВА

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Среди всех подтипов ишемического инсульта одним из самых тяжелых и требующих динамического наблюдения, а также совместного лечения с кардиологами является кардиоэмболический. Он отличается большей выраженностью неврологического дефицита, высоким риском развития повторного острого нарушения мозгового кровообращения и летального исхода. В данном обзоре рассматриваются основные причины развития кардиоэмболического инсульта, патогенез формирования тромбов в полостях сердца, современные критерии верификации и терапевтические аспекты кардиоэмболического инсульта, рекомендации по назначению антикоагулянтной терапии с целью первичной и вторичной профилактики.

Ключевые слова: кардиоэмболический инсульт, критерии диагностики, антикоагулянтная терапия.

Информация об авторах:

Романенко А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1766-3068>

Соловьева Э.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-1256-2695>

Автор, ответственный за переписку:

Как цитировать:

Романенко А.В., Соловьева Э.Ю. Патогенетические и терапевтические аспекты кардиоэмболического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(3):159–166. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121031159>

Etiopathogenetic and therapeutic aspects of cardioembolic stroke

© А.В. ROMANENKO, E.YU. SOLOVYEVA

Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Cardioembolic stroke (CS) is the one of the most severe and requiring dynamic monitoring among the all subtypes of ischemic stroke. Patients with CS require joint treatment with cardiologists. CS is characterized by a greater severity of neurological deficits, a high risk of repeated acute cerebral circulatory disorders and fatal outcomes. This review considers the main causes of CS, the etiopathogenesis of thrombus formation in the heart chambers, current verification criteria and therapeutic aspects of CS, recommendations for the prescription of anticoagulant therapy for primary and secondary preventive treatment.

Keywords: cardioembolic stroke, diagnostic criteria, anticoagulant therapy.

Information about the authors:

Romanenko A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1766-3068>

Solovyeva E.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-1256-2695>

Corresponding author:

To cite this article:

Romanenko AV, Solovyeva EYu. Etiopathogenetic and therapeutic aspects of cardioembolic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(3):159–166. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121031159>

Ежегодно 16,8 млн человек во всем мире страдают от инсульта, что делает его важнейшей причиной смертности и основной причиной стойкой инвалидности [1]. В течение последних 10 лет среди лиц трудоспособного возраста смертность от инсульта выросла более чем на

30% [2]. Более того, ожидается, что распространенность инсульта значительно возрастет, поскольку мировое население старше 65 лет увеличивается на 9 млн человек в год [3]. Ишемический инсульт (ИИ) может быть вызван различными причинами, такими как атеросклероз сосу-

дов головного мозга, окклюзия мелких сосудов головного мозга и сердечная эмболия [4]. По результатам популяционных исследований, частота встречаемости кардиоэмболического инсульта (КЭИ) составляет 29%, атеротромботического инсульта — 16%, лакунарного инсульта — 16%, инсульта вследствие более редких причин — 3%, инсульта неизвестной этиологии — 36% [2]. Согласно данным эпидемиологических популяционных исследований, частота встречаемости, прогнозирование восстановления нарушенных функций к 1-му и 3-му месяцам ИИ, вероятность повторного инсульта отличаются при разных подтипах ИИ [5]. К более тяжелому, требующему динамического наблюдения и совместного лечения с кардиологами, можно отнести КЭИ.

Патогенетические аспекты КЭИ

КЭИ — крайне гетерогенная по этиологии, патогенезу, течению и прогнозу группа состояний [6–8]. Основными причинами КЭИ являются неревматическая пароксизмальная фибрилляция предсердий (ФП) — 22%; постинфарктный кардиосклероз — 16%; ревматические пороки сердца — 15%; неревматическая постоянная мерцательная аритмия — 10%; пролапс митрального клапана с миксоматозной дегенерацией створок — 8%; протезированные клапаны сердца — 7%; инфекционный эндокардит — 6%; аневризма межпредсердной перегородки — 5%; кальциноз митрального кольца и асептический эндокардит — 3%; кальцифицирующий аортальный стеноз, миксома левого предсердия, дилатационная кардиомиопатия и открытое овальное окно — 7%; острый инфаркт миокарда — 1% [9]. Исходя из вышенаписанного, в данной группе первое место занимает неревматическая ФП (мерцательная аритмия) [10]. Считается, что ее наличие повышает вероятность возникновения инсульта в 5–6 раз [11].

Также имеют значение пожилой возраст, женский пол, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. При этом КЭИ чаще возникает у более молодых (моложе 50 лет) и более пожилых (старше 75 лет) пациентов [12]. В ретроспективном клиническом исследовании, основанном на проспективно собранных данных за 24-летний период (1986–2009 гг.), включающем 956 историй болезни пациентов с КЭИ, из которых 639 были моложе 85 лет и 317 были старше 85 лет (средний возраст 88,9 года), изучались предикторы развития КЭИ в зависимости от возраста пациентов. При этом проводилось сравнение факторов риска, демографических показателей, клинических признаков и осложнений. Были получены следующие основные предикторы КЭИ в старшей возрастной группе: женский пол, сердечная недостаточность, изменение сознания и инфекционные осложнения, в то время как курение, болезнь клапанов сердца, артериальная гипертензия, головная боль, сенсорный дефицит и вовлечение задней мозговой артерии были связаны с КЭИ у молодых [13].

Сердечная эмболия является причиной растущей доли КЭИ. Согласно общепринятой классификации, которая основана на топической гетерогенности эмбологенеза, можно выделить 3 основных типа кардиоэмболических источников: патология камер сердца, патология клапанов сердца и парадоксальная эмболия [14]. Камеры сердца являются источником большинства КЭИ. Эмбологенный субстрат в данной группе может формироваться на участках эндотелиального повреждения в области циркулятор-

ного стаза из-за акинезии или дискинезии стенки сердца [15]. Образующиеся эмболы при клапанной патологии значительно разнообразнее по составу, чем эмболы, которые образуются при патологии камер сердца. Они могут быть представлены фрагментами измененных створок клапанов, вегетациями, белыми тромбоцитарно-фибринозными массами без примеси элементов красной крови, кальцифицированными частицами пораженного участка клапана [16]. Активация тромбоцитов обусловлена турбулентным потоком, который образуется при прохождении крови через деформированные выходные отверстия камер сердца — это тромбы быстрых потоков. Образование белого тромба является характерным и для других участков сердечно-сосудистой системы с быстрым потоком крови (в области каротидной атеросклеротической бляшки, стенозирующей просвет артерии) [17, 18]. Оторвавшаяся часть тромба (или тромб целиком) может попасть в любой кровоснабжаемый орган-мишень, однако в 80% случаев клинически проявляющиеся эмболы попадают в церебральные сосуды [19].

Исходя из результатов проводимых исследований, следует, что часть эмболий имеет бессимптомное течение, без клинической картины инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) или даже не приводя к «тихим» инфарктам [19]. При этом начало заболевания так же, как разрешение неврологического дефицита (в благоприятных случаях), происходит довольно быстро [19]. Размеры ишемического очага чаще можно определить исходя из размеров эмбола, но бывают и исключения. Эмбол небольшого размера может вызвать обширный инфаркт в зоне васкуляризации сосудов вертебрально-базилярной системы, а крупный эмбол может наблюдаться с преходящей неврологической симптоматикой, которая характерна для ТИА. В большинстве это может зависеть от возможностей коллатерального кровотока [19].

Почти в 80–90% случаев КЭИ имеет полушарную локализацию — в зоне васкуляризации средней мозговой артерии и ее ветвей, и в более редких случаях появляются небольшие субкортикальные инфаркты в зоне васкуляризации глубоких пенетрирующих артерий. Также может развиваться исключительно моторный или исключительно сенсорный инсульт, которые являются типичными для болезни мелких сосудов [20].

Критерии диагностики КЭИ

Для постановки диагноза «возможный или вероятный КЭИ» нужно определение хотя бы одного сердечного источника эмболии. Наличие в анамнезе ТИА или инсульта в более чем одном сосудистом бассейне подтверждает клинический диагноз КЭИ. Также следует исключить другие допустимые источники эмболии или тромбоза, которые могут быть связаны с атеросклерозом крупных артерий [21–24].

В соответствии с классификацией TOAST [4] выделяют следующие критерии диагностики КЭИ: наличие кардиального источника эмболии высокого или среднего риска; повреждение коры головного мозга, мозжечка или субкортикальный полушарный инфаркт >1,5 см в диаметре по данным КТ или МРТ; предшествующие ТИА или ИИ в >1 артериальном бассейне; исключение потенциальной артерио-артериальной эмболии; ИИ у пациентов с верифицированным источником среднего риска кардиальной эмболии при отсутствии других причин (расценивают как КЭИ).

Клиническая картина КЭИ

КЭИ характеризуются быстрым нарастанием неврологического дефицита, что отличает их от других типов ИИ, причиной которых становятся окклюзии мелких сосудов (лакунарный инсульт) или атеросклероз крупных артерий (атеротромботический инсульт), при которых происходит постепенное нарастание неврологического дефицита [25]. КЭИ чаще локализуется в дистальных отделах артерий, которые снабжают кору головного мозга, тогда как при окклюзии мелких сосудов поражаются подкорковые области головного мозга [26]. В связи с чем КЭИ можно отличить от лакунарного инсульта по таким корковым симптомам, как афазия или нарушение полей зрения [4].

Основными клиническими признаками являются внезапное появление максимально выраженного неврологического дефицита (<5 мин) в дебюте с быстрым его регрессом; изменение уровня сознания, головная боль, рвота в дебюте; появление неврологической симптоматики, связанной с поражением бассейна задних ветвей левой средней мозговой артерии или бассейна левой задней мозговой артерии; системная эмболия в анамнезе; наличие кардиальных симптомов [17].

Тем не менее по одним только клиническим признакам невозможно с точностью определить тип ИИ [25]. Следовательно, для того, чтобы определить первостепенную причину ИИ, необходимы результаты дополнительных методов исследования.

Лечение больного с КЭИ

Тромболитическая терапия (ТЛТ)

Ведение больных с КЭИ соответствует общим принципам, используемым при ИИ [27]. Наиболее широко известным и эффективным методом реперфузии является системная ТЛТ у тщательно отобранных пациентов в первые 4,5 ч с момента развития неврологической симптоматики [28, 29]. Согласно рекомендациям АНА/ASA, время от поступления пациента до начала ТЛТ должно быть не более 60 мин. Восстановление кровоснабжения мозга в первые 4,5 ч от возникновения первых симптомов заболевания достоверно улучшает прогноз после ИИ [28, 29]. По результатам исследования IST-3, ТЛТ приводит не только к восстановлению неврологических функций, но и к улучшению качества жизни больных спустя 18 мес после ИИ [30]. Основным препаратом, который используется для проведения ТЛТ, является фибринолитический тромболитик алтеплаза. Внутривенное введение алтеплазы унифицировано во всем мире и происходит по общепринятому протоколу в суммарной дозе 0,9 мг/кг (максимальная доза 90 мг; 10% всей дозы вводится внутривенно струйно в течение 1 мин, остальная часть — в течение последующих 60 мин внутривенно капельно) [31].

Как минимум в 9 рандомизированных клинических исследованиях были оценены отдаленные неврологические исходы пациентов, получавших внутривенный тромболитис после острого ИИ. Метаанализ этих исследований показал, что ТЛТ увеличивал количество хороших неврологических исходов на 10%, если она проводилась в течение 3 ч после начала инсульта [32]. ТЛТ, которая проводилась в пределах первых 3—4,5 ч от начала инсульта, привела к менее значимому, но все же статистически достоверному улучшению на 5%. Тем не менее КЭИ обычно происходит в условиях, которые исключают или осложняют проведение внутривен-

ной ТЛТ. У пациентов с заболеваниями сердца может возникнуть инсульт, несмотря на проведение антикоагулянтной терапии. Данные исследований подтверждают клинические рекомендации по проведению внутривенной ТЛТ даже при активном использовании антагонистов витамина К при условии, что МНО составляет <1,7 [33]. Меньше известно об использовании тромболитиса у пациентов, получающих терапию новыми пероральными антикоагулянтными препаратами (НОАК). Необходимо избегать ТЛТ, если невозможно точно установить, что пациент не принимал НОАК в течение, по крайней мере, 48 ч от начала появления клинической симптоматики инсульта [34]. КЭИ также может происходить на фоне недавнего хирургического вмешательства или инвазивной процедуры, к примеру операции на клапане сердца или чрескожного коронарного вмешательства. Небольшое количество случаев указывает на то, что, хотя внутривенная ТЛТ в этой ситуации может привести к кровоизлиянию в месте хирургического вмешательства, это не оказывает сильного влияния на отдаленные результаты [34]. С другой стороны, несколько более крупных исследований обнаружили связь между кровотечением и ухудшением ишемии [35, 36], поэтому следует соблюдать осторожность при принятии решения об использовании внутривенной ТЛТ у пациентов после операции.

Многие пациенты остаются инвалидами после инсульта, даже несмотря на лечение с помощью внутривенной ТЛТ. В течение последних нескольких десятилетий это стимулировало разработку методов, основанных на эндоваскулярной реканализации внутричерепных артерий, которые остаются окклюзированными, несмотря на внутривенную ТЛТ. В рандомизированных клинических исследованиях за последние несколько лет было установлено, что внутриартериальная механическая тромбэктомия с катетерами новейшего поколения, в которых используются извлекаемые стенты (стент-ретривер), улучшает отдаленные неврологические результаты (по данным Американской кардиологической ассоциации, Класс I, Уровень доказательности А) [37].

Механическая тромбэктомия с использованием стент-ретривера показана пациентам, которые соответствуют следующим критериям: значения прединсультной оценки по модифицированной шкале Рэнкина от 0 до 1 балла; окклюзия внутренней сонной артерии или М1-сегмента средней мозговой артерии; возраст ≥ 18 лет; значение оценки по шкале NIHSS ≥ 6 баллов; результат КТ оценки ASPECTS ≥ 6 ; прошло не более 6 ч с начала симптомов [38, 39].

В исследовании H. Nap и соавт. [40] была оценена эффективность использования внутриартериальной механической тромбэктомии при остром КЭИ у 20 пациентов. Результаты исследования показали, что частота неудач при механической тромбэктомии составила 20%, тогда как успешная реканализация была в 80%. Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод, что механическая тромбэктомия является эффективным методом реканализации окклюзии крупных сосудов головного мозга, однако некоторые случаи КЭИ могут быть резистентными к механической тромбэктомии и требуют других методов лечения.

Антикоагулянтная терапия

Антикоагулянты являются основой профилактической терапии КЭИ. В 8 исследованиях при участии около 10 000 больных с хронической неклапанной ФП и без предшествующего инсульта, которые находились на тера-

пии варфарином с откорректированной дозой, наблюдалось существенное уменьшение риска возникновения ИИ в сравнении с группой больных, которые получали терапию аспирином [41]. Большое количество рандомизированных клинических испытаний, проведенных несколько десятилетий назад, определило, что антикоагулянтная терапия в сравнении с антиагрегантной терапией эффективнее уменьшает риск ИИ у больных, которые перенесли острый инфаркт миокарда [42]. Данные исследования проводились до широкого использования коронарных стентов и двойной антитромбоцитарной терапии. Несмотря на это, становится все более очевидным, что тройная антитромбоцитарная терапия с применением 1 антикоагулянтного препарата и 2 антиагрегантных дает чрезвычайно высокий уровень кровотечений. В соответствии с текущими клиническими рекомендациями антикоагулянтная терапия однозначно показана пациентам с инфарктом миокарда с подъемом ST, которые имеют признаки тромба левого желудочка, но дается неоднозначная рекомендация по антикоагулянтной терапии у больных с передним апикальным акинезом или дискинезом и не имеющих признаки тромба [43]. Несмотря на это, стандартное эхокардиографическое исследование не позволяет визуализировать большинство случаев пристеночного тромба левого желудочка, которые наблюдаются при МРТ сердца [44]. Кроме тройной терапии варфарином, аспирином и клопидогрелем, также применяется терапия сочетания малых доз НОАК и 1 антиагреганта, которая не подвергалась тщательной оценке у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и пристеночным тромбом. Остается непонятным, способны ли значительно новые терапевтические стратегии уменьшить риск инсульта после острого инфаркта миокарда [45].

При остром ИИ рекомендуется ранее (не позднее 48 ч) начало вторичной профилактики ТИА и ИИ [4, 22, 38, 39, 46, 47]. Пациентам, которые перенесли КЭИ, необходимо назначение антикоагулянтов для предотвращения повторных эмболий [4, 22, 38, 39, 46, 48–50]. При ФП или инфаркте миокарда повторные эмболии возникают в 5–10% случаев в первые 2 нед после начала инсульта. Предотвратить повторные эмболии можно также хирургическим путем (операции на клапанном аппарате сердца, удаление тромба из полости сердца), однако тяжесть общего состояния больного нередко делает операцию невозможной. Поэтому в практической деятельности при КЭИ большое значение придается использованию антикоагулянтов, которые необходимо назначать безотлагательно, при условии, что на КТ головного мозга отсутствуют признаки кровоизлияния. В этих случаях опасность повторных эмболий часто перевешивает риск возникновения геморрагического инсульта [27].

При КЭИ рекомендовано применение варфарина по 2,5–10 мг/сут с постоянным поддержанием и контролем МНО от 2,0 до 3,0. Хотя назначение варфарина приводит к существенному уменьшению риска возникновения повторного инсульта, эта терапия сопряжена с возможностью кровоизлияний и требует постоянного лабораторного контроля [27]. Рекомендуется профилактика ОНМК при неклапанной ФП НОАК, которые не менее эффективны, чем варфарин, но имеют меньшую частоту внутричерепных кровотечений. С 2008 г. доступны НОАК, которые действуют как прямые ингибиторы тромбина (дабигатран) или ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан и эдоксабан). В рандомизированных контролируемых исследовани-

ях при участии больных с ФП эти препараты действовали схоже с варфарином в отношении риска ИИ, наряду с этим существенно уменьшая риск развития геморрагического инсульта, что привело к общему уменьшению риска развития инсульта и смертности [51]. У больных с ФП, которые не могут получать терапию варфарином, назначение апиксабана существенно уменьшало риск развития ИИ без существенного возрастания риска геморрагического инсульта в сравнении с аспирином [52]. В отличие от варфарина НОАК имеют преимущества в виде фиксированной дозы, а также отсутствия необходимости частого лабораторного контроля терапевтического эффекта [53].

В рандомизированном открытом исследовании (RE-LY) было проведено сравнение антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП варфарином и дабигатраном. Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки снижал риск развития инсульта и системных тромбоэмболий на 35% при одинаковом риске кровотечений, а в дозе 110 мг 2 раза в сутки сопоставим с варфарином по эффективности при меньшем количестве кровотечений. В сравнении с варфарином дабигатран в обеих дозах снижал риск развития внутричерепных кровотечений во всех подгруппах пациентов [54, 55].

В настоящее время для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с ФП без патологии клапанов сердца одобрен ингибитор тромбина дабигатран и ингибиторы фактора Ха ривароксабан и апиксабан [56, 57]. Дабигатрана этексилат назначается по 150 или 110 мг (при клиренсе креатинина 30–50 мл/мин) 2 раза в сутки. Также дабигатран этексилат рекомендуется использовать для профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии в дозе 150 мг 2 раза в сутки. Ривароксабан рекомендуется применять по 20 или 15 мг (при клиренсе креатинина 30–50 мл/мин) 1 раз в сутки. Апиксабан следует применять по 5 или 2,5 мг 2 раза в сутки при выполнении 2 из следующих критериев и более: возраст 80 лет и старше, вес 60 кг и меньше, уровень креатинина 133 ммоль/л и больше [47].

Принципиально важным вопросом продолжает быть время начала терапии НОАК у пациентов, которые перенесли КЭИ. В настоящей клинической практике промедление с назначением вторичной профилактики у больного инсультом резко увеличивает риск развития повторной эмболии [58]. Время начала применения НОАК в качестве вторичной профилактики КЭИ у пациентов с ФП следующее: для ТИА — незамедлительно; для малого инсульта — 3–5 дней; для среднего инсульта — 5–7 дней; для тяжелого инсульта — спустя 2–4 нед., если не показана антикоагулянтная терапия, следует проводить антиагрегантную терапию [4, 22, 38, 39, 46, 48–50, 59].

Нейропротективная терапия

Нейропротективная и нейрометаболическая терапия призвана уменьшить повреждения, которые вызваны патологическими процессами, протекающими в веществе мозга при его ишемическом повреждении, активировать процессы нейропластичности и нейрорепарации [60–64]. Рекомендуется применение антиоксидантных препаратов больными с ТИА и ИИ. Антиоксидантными качествами обладают препараты альфа-липоевой кислоты, депротенизированного гемодеривата крови телят, этилметилгидроксипиридина сукцината, янтарной кислоты [23, 39]. Во время острого периода инсульта для профилактики неврологического ухудшения и улучшения неврологического исхода назначают милдронат [65].

Милдронат (мельдоний — триметилгидразиния пропионат) — противоишемический препарат, разработанный И. Калвиншем и его сотрудниками Латвийского института органического синтеза. Милдронат был разработан для ингибирования биосинтеза карнитина с целью предотвращения накопления цитотоксичных промежуточных продуктов бета-окисления жирных кислот в ишемизированных тканях и для блокирования этого процесса, при котором происходит высокое потребление кислорода [66, 67]. Первоначально основными мишенями действия препарата в организме считались сердце и скелетные мышцы, поскольку именно в этих органах происходит наиболее интенсивное окисление жирных кислот. Было подтверждено, что милдронат эффективен при лечении ишемии миокарда и ее последствий в связи с чем широко используется в кардиологии [66—68]. Показан положительный эффект милдроната при ОНМК [69, 70]. Он используется для этой цели в неврологических клиниках в Латвии, России, Украине, Грузии, Казахстане, Азербайджане, Белоруссии, Узбекистане, Молдове, и Кыргызстане [71—72].

Изучение действия Милдроната у здоровых людей показало, что он снижает концентрацию карнитина в плазме без серьезных побочных эффектов [73]. Это открытие предполагает, что милдронат «тренирует» миокард, адаптируя клетки к уменьшению притока жирных кислот и преимущественно активируя окисление глюкозы. Таким образом, в ишемических условиях клетки интенсивно используют окисление глюкозы для получения энергии [74]. Подобное наблюдается и при ИИ. Лечение Милдронатом снижает потребность мозга в энергии и улучшает кровообращение [74]. Кроме того, поскольку мозг не может использовать жирные кислоты в качестве энергии, а Милдронат приводит к повышенному усвоению глюкозы, он является идеальным вариантом при остром ИИ [75, 76]. Помимо воздействия на снабжение энергией, Милдронат нормализует каспазу-3, белок клеточного апоптоза и экспрессию индукцибельной синтазы оксида азота, которые активируются в ишемических условиях [77]. Милдронат может также защищать мозг с помощью других механизмов (антиапоптотических или противовоспалительных) [77, 78]. Таким образом, милдронат оказывает нейропротекторное действие, вероятно, включая процесс восстановления энергии, ингибирования апоптоза и ослабления окислительного повреждения нейронов.

Милдронат также улучшает настроение пациентов; они становятся более активными, снижаются астения, головокружение и тошнота становятся менее выраженными [69]. Поэтому милдронат также рекомендуется для улучшения сниженной работоспособности, а также при физическом и психоэмоциональном перенапряжении. Многочисленные экспериментальные исследования были посвящены влиянию милдроната на церебральное кровообращение в ишемизированном мозге. Милдронат в дозе 25 мг/кг внутривенно, вводимый ежедневно в течение 14 дней после индукции локальных поражений головного мозга и ишемии у кроликов, способствовал восстановлению мозгового кровотока. Этот эффект заключался в улучшении восстановительных процессов за счет нормализации реактивности сосудов головного мозга [79].

В клиническом исследовании эффективность Милдроната оценивалась у 38 пациентов с ИИ [70]. Милдро-

нат (10 мл 5% раствора) вводили внутривенно 1 раз в сутки. Эффекты Милдроната сравнивали с эффектами плацебо (раствор хлорида натрия) и двух препаратов сравнения. Было обнаружено, что милдронат улучшает церебральную гемодинамику у пациентов с инсультом и постишемической церебральной гипо- или гиперперфузией.

Недавно проведено исследование, в которое были включены 60 больных в возрасте от 42 до 75 лет с ИИ в системе внутренней сонной артерии (в течение от 24 до 48 ч с момента развития неврологических нарушений госпитализированы в ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва). По патогенетическому подтипу ИИ больных распределили следующим образом: атеротромботический инсульт 20%, КЭИ 20%, гемодинамический инсульт 13,3%, лакурный инсульт 46,7%. Милдронат назначали 30 пациентам на фоне стандартизированной базисной терапии (группа Милдроната). Тридцати больным назначали только базисную терапию (группа сравнения). Милдронат назначали по 1000 мг внутривенно капельно в течение 21 сут ИИ с продолжением его приема внутрь по 500 мг 2 раза в день на протяжении 8 нед. Спустя 21 сут после начала курса Милдроната улучшение общего состояния отмечалось у 87% больных. На основании оценки по критерию Манна—Уитни, исследуемые группы больных после 21-х суток от начала лечения оказались статистически существенно отличающимися при суммарной балльной оценке по шкале NIHSS, модифицированной шкале Рэнкина и индексу Бартел. Согласно итогам исследования, смогли определить, что в группе Милдроната к концу курса его внутривенного введения у больных замечено меньшее количество неврологических нарушений. Результатами этого проведенного исследования подтвердилась обоснованность назначения Милдроната больным с ИИ в первые 24—48 ч с момента появления неврологических симптомов согласно схеме: 1000 мг/сут в/в капельно на протяжении 21 сут с продолжением его приема внутрь по 500 мг 2 раза в день в течение 8 нед [65].

Милдронат характеризуется целым рядом эффектов, которые делают перспективным его использование при ишемических поражениях головного мозга: цитопротективным, вазодилатационным, гипогликемизирующим и др. [80, 81]. Таким образом, многочисленные исследования показали, что применение Милдроната в комплексной терапии ИИ эффективно, так как он способствует нормализации неврологического статуса, повышает уровень дееспособности и физической активности пациентов в остром периоде инсульта. Значимым аспектом является положительное действие препарата на углеводный метаболизм при инсульте.

В заключение стоит обратить внимание на то, что полученные данные в настоящее время свидетельствуют об определенных успехах в области лечения и профилактики КЭИ. Индивидуально подобранная терапия дает возможность значительно снизить вероятность возникновения сосудистых церебральных нарушений у данной категории больных. В первую очередь это достигается за счет применения современных эффективных НОАК, которые повышают приверженность больных терапии. Пациентам, имеющим факторы риска возникновения КЭИ, следует находиться под наблюдением у кардиолога и невролога.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health*. 2013;1(5):259-281. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70089-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70089-5)
- Клинические рекомендации: Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Национальная ассоциация по борьбе с инсультом, Всероссийское общество неврологов, Ассоциация нейрохирургов России МОО Объединение нейроанестезиологов и нейрореаниматологов, Союз реабилитологов России. 2015;7-94. *Klinicheskie rekomendatsii: Ishemicheskii insul't i tranzitornaya ishemicheskaya ataka u vzroslykh. Natsional'naya assotsiatsiya po bor'be s insul'tom, Vserossiiskoe obshchestvo nevrologov, Assotsiatsiya neirokhirurgov Rossii MОО Ob'edinenie нейроanesteziologov i нейроreanimatologov, Soyuz rehabilitologov Rossii*. 2015;7-94. (In Russ.).
- Mukherjee D, Patil CG. Epidemiology and the global burden of stroke. *World Neurosurg*. 2011;76(6 suppl):85-90. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2011.07.023>
- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.1.35>
- Heiss WD. Malignant MCA Infarction: Pathophysiology and Imaging for Early Diagnosis and Management Decisions. *Cerebrovasc Dis*. 2016;41(1-2):1-7. <https://doi.org/10.1159/000441627>
- Babikian VL, Caplan LR. Brain embolism is a dynamic process with variable characteristics. *Neurology*. 2000;54(4):797-801. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.4.797>
- Широков Е.А. Профилактика инсульта: актуальные проблемы и новые тенденции. *Русский медицинский журнал*. 2013;10:466-469. Широков ЕА. Stroke prevention: current problems and new trends. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2013;10:466-469. (In Russ.).
- Скворцова В.И., Евзелман М.А. *Ишемический инсульт*. Орел. 2006. Skvortsova VI, Evzel'man MA. *Ishemicheskii insul't*. Orel. 2006. (In Russ.).
- Тибекина Л.М., Дорофеева М.С., Щербук Ю.А. Кардиоэмболический инсульт: этиология, патогенез, факторы риска геморрагической трансформации (обзор). *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2014;1:104-117. Tibekina LM, Dorofeeva MS, Scherbuk YA. Cardioembolic stroke: etiology, pathogenesis, risk factors for hemorrhagic transformation. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina*. 2014;1:104-117. (In Russ.).
- Minematsu K. Pathophysiology and prevention of cardiogenic brain embolism. *Rinsho Shinkeigaku*. 2000;40(12):1244-1246.
- Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, et al. Prevention of a first stroke: a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA*. 1999;281(12):1112-1120. <https://doi.org/10.1001/jama.281.12.1112>
- Дамулин И.В., Андреев Д.А., Салпагарова З.К. Кардиоэмболический инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;1:80-86. Damulin IV, Andreev DA, Salpagarova ZK. Cardioembolic stroke. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psichosomatika*. 2015;1:80-86 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-80-86>
- Carbajo-García AM, Cortés J, Arboix A, et al. Predictive clinical features of cardioembolic infarction in patients aged 85 years and older. *J Geriatr Cardiol*. 2019;16(11):793-799.
- Hanna JP, Furlan AJ. Cardiac Disease and Embolic Sources. In: Caplan LR, ed. *Brain Ischemia*. London: Springer-Verlag; 1995. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-2073-5_31
- Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic Brain Embolism. *Arch Neurol*. 1986;43(1):71-84. <https://doi.org/10.1001/archneur.1986.00520010065026>
- Верещагина Н.В., Пирадова М.А., Суслина З.А. *Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики. Краткое руководство для врачей*. М.: Интермедика; 2002. Vereshchagina NV, Piradova MA, Suslinoi ZA. *Insul't. Printsipy diagnostiki, lecheniya i profilaktiki. Kраткое rukovodstvo dlya vrachei*. M.: Intermedika; 2002. (In Russ.).
- Шевченко Ю.Л., Одинак А.Н., Кузнецов А.Н., Ерофеев А.А. *Кардиогенный и ангиогенный церебральный эмболический инсульт*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. Shevchenko YuL, Odnak AN, Kuznetsov AN, Erofeev AA. *Kardiogennyi i angiogennyi tserebral'nyy embolicheskii insul't*. M.: GEOTAR-Media; 2006. (In Russ.).
- Шевченко Ю.Л., Михайленко А.А., Кузнецов А.Н., Ерофеев А.А. *Кардиохирургическая агрессия и головной мозг: Церебральная гемодинамика и неврологические исходы операций на сердце*. СПб.: Наука; 1997. Shevchenko YuL, Mikhailenko AA, Kuznetsov AN, Erofeev AA. *Kardio-khirurgicheskaya agressiya i golovnoi mozg: Tserebral'naya gemodinamika i nevrologicheskie iskhody operatsii na serdtse*. SPb.: Nauka; 1997. (In Russ.).
- Евтушенко С.К. Взаимоотношение кардионеврологии и нейрокардиологии на клинической модели кардиоэмболического инсульта. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2010;6:7-16. Evtushenko SK. Vzaimootnoshenie kardionevrologii i neirokardiologii na klinicheskoi modeli kardioembolicheskogo insul'ta. *Mіzhnarodnii nevrologichnii zhurnal*. 2010;6:7-16. (In Russ.).
- Кузнецова С.М. Современные представления о кардиоэмболическом ишемическом инсульте. *Здоров'я України*. 2012;(6):34-35. Kuznetsova SM. Sovremennye predstavleniya o kardioembolicheskome ish-emicheskome insul'te. *Zdorov'ya Ukraїni*. 2012;6:34-35. (In Russ.).
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга*. М.: Медицина; 2001. Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemiya golovnogo mozga*. M.: Meditsina; 2001. (In Russ.).
- Хеннеритс М.Г., Богуславски Ж., Сакко Р.Л.; Скворцова В.И., пер. с англ. под ред. *Инсульт: клиническое руководство*. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2008. Khennerits MG, Boguslavski Zh, Sakko RL; Skvortsova VI, per. s angl., ed. *Insul't: klinicheskoe rukovodstvo*. 2-е изд. М.: MEDpress-inform; 2008. (In Russ.).
- Стаховской Л.В., Котова С.В. *Инсульт. Руководство для врачей*. М.: МИА; 2014. Stakhovskoi LV, Kotova SV. *Insul't. Rukovodstvo dlya vrachei*. M.: MIA; 2014. (In Russ.).
- Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)* [Интернет]. Ссылка активна на 04.03.21. *Mezhdunarodnaya klassifikatsiya boleznei 10-go peresmotra (МКБ-10)* [Internet]. Accessed Mar 4, 2021. <https://mkb-10.com/>
- Arboix A, Oliveres M, Massons J, et al. Early differentiation of cardioembolic from atherothrombotic cerebral infarction: a multivariate analysis. *Eur J Neurol*. 1999;6(6):677-683. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.1999.660677.x>
- Ringelstein EB, Koschorke S, Holling A, et al. Computed tomographic patterns of proven embolic brain infarctions. *Ann Neurol*. 1989;26(6):759-765. <https://doi.org/10.1002/ana.410260612>
- Суслина З.А., Пирадов М.А., ред. *Инсульт: диагностика, лечение, профилактика*. 2-е изд. М.: МЕДпрессин-форм; 2009. Suslina ZA, Piradov MA, eds. *Insul't: diagnostika, lechenie, profilaktika*. 2-е изд. М.: MEDpressin-form; 2009. (In Russ.).
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581-1587. <https://doi.org/10.1056/NEJM199512143332401>
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):46-110. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000158>
- IST-3 collaborative group. Effect of thrombolysis with alteplase within 6 h of acute ischaemic stroke on long-term outcomes (the third International Stroke Trial [IST-3]): 18-month follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):768-776. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70130-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70130-3)
- Пирадов М.А., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Реперфузионные методы лечения ишемического инсульта. В кн.: Пирадов М.А., Иллариошкин С.Н., Танащян М.М., ред. *Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии: руководство для врачей*. Т. 2. Высокотехнологичные методы лечения и реабилитации в неврологии. М.: АТМО; 2015. Piradov MA, Domashenko MA, Maksimova MYu. Reperfuzionnye metody lecheniya ishemicheskogo insul'ta. In: Piradov MA, Illarioshkin SN, Tanashyan MM, eds. *Nevrologiya XXI veka: diagnosticheskie, lechebnye i issledovatel'skie tekhnologii: rukovodstvo dlya vrachei*. Vol. 2. Vysokotekh-

- nologichnye metody lecheniya i reabilitatsii v nevrologii. M.: ATMO; 2015. (In Russ.).
32. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384(9958):1929-1935. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60584-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60584-5)
 33. Xian Y, Liang L, Smith EE, et al. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA*. 2012;307(24):2600-2608. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.6756>
 34. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Aderoye OM, et al. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016;47(2):581-641. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000086>
 35. Manoukian SV, Feit F, Mehran R, et al. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(12):1362-1368. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.027>
 36. Kamel H, Johnston SC, Kirkham JC, et al. Association between major perioperative hemorrhage and stroke or Q-wave myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126(2):207-212. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.094326>
 37. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH., et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723-1731. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00163-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00163-X)
 38. Гусева Е.И., Коновалова А.Н., Скворцова В.И., Гехт А.Б., ред. *Неврология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. Guseva EI, Konovalova AN, Skvortsova VI, Gekht AB, eds. *Nevrologiya: natsional'noe rukovodstvo*. M.: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.).
 39. 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):457-507. <https://doi.org/10.1159/000131083>
 40. Han H, Choi H, Cho KT, Kim BC. Mechanical Thrombectomy with Solitaire Stent Retrieval for Acute Cardioembolic Stroke. *J Korean Neurosurg Soc*. 2017;60(6):627-634. <https://doi.org/10.3340/jkns.2016.0707.003>
 41. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;3:CD006186. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006186.pub2>
 42. Cardiogenic brain embolism. The second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol*. 1989;46(7):727-743.
 43. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):78-140. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.019>
 44. Weinsaft JW, Kim RJ, Ross M, et al. Contrast-enhanced anatomic imaging as compared to contrast-enhanced tissue characterization for detection of left ventricular thrombus. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(8):969-979. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.03.017>
 45. Weinsaft JW, Kim J, Medicherla CB, et al. Echocardiographic Algorithm for Post-Myocardial Infarction LV Thrombus: A Gatekeeper for Thrombus Evaluation by Delayed Enhancement CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(5):505-515. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.06.017>
 46. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(3):870-947. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318284056a>
 47. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(1):227-276. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3181f7d043>
 48. Management of Stroke Rehabilitation Working Group. VA/DOD Clinical practice guideline for the management of stroke rehabilitation. *J Rehabil Res Dev*. 2010;47(9):1-43.
 49. *Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. A national clinical guideline*. Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2008;108.
 50. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-988. <https://doi.org/10.1161/01.STR.22.8.983>
 51. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)
 52. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-817. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007432>
 53. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015;373(6):511-520. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502000>
 54. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>
 55. Eikelboom JW, Weitz JI. Anticoagulation therapy. Dabigatran and risk of myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(5):260-262. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2012.34>
 56. Морозова Т.Е., Андрушишина Т.Б. Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Фарматека*. 2014;9:81-87. Morozova TE, Andrushchishina TB. Prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Farmateka*. 2014;9:81-87. (In Russ.).
 57. Ашихмин Я.И., Щекочихин Д.Ю. Индивидуализированная антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий. *Фарматека*. 2013;(18):119-123. Ashikhmin YaI, Shchekochikhin DYu. Individualized antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Farmateka*. 2013;18:119-123. (In Russ.).
 58. Кузнецов А.Н., Виноградов О.И., Рыбалко Н.В. Современные подходы к антиромботической терапии у больных с кардиоэмболическим инсультом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;(18):28-39. Kuznetsov AN, Vinogradov OI, Rybalko NV. Sovremennye podkhody k antitromboticheskoi terapii u bol'nykh s kardioembolicheskim insul'tom. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika*. 2013;(18):28-39. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2356>
 59. Walcott BP, Boehm KM, Stapleton CJ, et al. Retrievable stent thrombectomy in the treatment of acute ischemic stroke: analysis of a revolutionizing treatment technique. *J Clin Neurosci*. 2013;20(10):1346-1349. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.03.015>
 60. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. *Ишемический инсульт*. М.: МИА; 2012. Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insul't*. M.: MIA; 2012. (In Russ.).
 61. Парфенов В.А. Профилактика повторного ишемического инсульта. *Русский медицинский журнал*. 2008;16(12):1694-1699. Parfenov VA. Profilaktika povtornogo ishemiceskogo insul'ta. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2008;16(12):1694-1699. (In Russ.).
 62. Кипренский Ю.В., Кадьков А.С., Кипренский А.Ю., и др. Лечение и профилактика больных с кардиоэмболическим ишемическим инсультом. *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2014;1:33-38. Kiprenskii YuV, Kadykov AS, Kiprenskii AYu, Shakhparonova NV, Shcherbakova IV, Pustovoitenko GV. Lechenie i profilaktika bol'nykh s kardioembolicheskim ishemichekim insul'tom. *Nevrologiya i revmatologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum*. 2014;1:33-38. (In Russ.).
 63. Сулова Е.Ю., Вахнина Н.В. Ведение больных в раннем восстановительном периоде инсульта. *Медицинский Совет*. 2014;18:6-11. Suslova EY, Vakhnina NV. Management of patients in early recovery after stroke. *Meditsinskii sovet*. 2014;18:6-11. (In Russ.).
 64. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Особенности ведения пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2011;3:14-20. Zakharov VV, Vakhnina N.V. Osobennosti vedeniya patsientov s postinsul'tnymi kognitivnymi narusheniyami. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2011;3:14-20. (In Russ.).
 65. Максимова М.Ю., Танащян М.М., Федорова Т.Н., Гурьянова О.Е. Опыт применения Милдроната при ишемическом инсульте. *Medica Mente*. 2019;5(1):22-27.

- Maksimova MYu, Tanashyan MM, Fedorova TN, Gur'yanova OE. Opyt primeneniya Mildronata pri ishemicheskom insul'te. *Medica Mente*. 2019;5(1):22-27. (In Russ.).
66. Dambrova M, Liepinsh E, Kalvinsh I. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect. *Trends Cardiovasc Med*. 2002;12(6):275-279. [https://doi.org/10.1016/s1050-1738\(02\)00175-5](https://doi.org/10.1016/s1050-1738(02)00175-5)
67. Шутенко Ж.В., Мейрена Д.В., Каган Т.И. и др. Милдронат: механизмы действия, перспектива коррекции патологических состояний. *Химическо-фармацевтический журнал*. 1995;29(5):13-17. Shutenko ZhV, Meirena DV, Kagan TI, et al. Mildronat: mekhanizmy deistviya, perspektiva korrektsii patologicheskikh sostoyanii. *Khimicheskofarmatsevticheskii zhurnal*. 1995;29(5):13-17. (In Russ.).
68. Французова С.Б., Яцетенко В.П., Зотов А.С., и др. Фармакодинамика милдроната: обзор. *Журнал академии медицинских наук Украины*. 1997;4:612-624. Frantsuzova SB, Yatsetenko VP, Zotov AS, et al. Farmakodinamika mildronata: obzor. *Zhurnal akademii meditsinskikh nauk Ukrainy*. 1997;4:612-624. (In Russ.).
69. Эниня Г.И., Тимофеева Т.Н., Егере Д.А., Майоре И.Х. Лечебные эффекты Милдроната и показания к его применению в нейроангиологии. *Экспериментальная и клиническая фармакотерапия*. 1991;19:164-171. Eninya GI, Timofeeva TN, Egere DA, Maiore IKh. Lechebnye efekty Mildronata i pokazaniya k ego primeneniyu v neuroangiologii. *Ekspieriment'naya i klinicheskaya farmakoterapiya*. 1991;19:164-171. (In Russ.).
70. Винничук С.М. Эффективность лечения милдронатом больных с ишемическим инсультом. *Врачебное дело*. 1991;7:77-79. Vinichuk SM. The efficacy of the mildronate treatment of patients with ischemic stroke. *Vrachebnoe delo*. 1991;7:77-79. (In Russ.).
71. Абеуов Б.А., Раимкулов Б.Н., Митрохин Д.А. и др. Состояние высших мозговых функций у больных с дисциркуляторной энцефалопатией при лечении Милдронатом. *Медицина*. 2004;2:78-81. Abeuov BA, Raimkulov BN, Mitrokhin DA, et al. Sostoyanie vysshikh mozgovykh funktsii u bol'nykh s distsirkulyatornoi entsefalopatiei pri lechenii Mildronatom. *Meditsina*. 2004;2:78-81. (In Russ.).
72. Дзяк Л.А., Голик В.А. Применение Милдроната при лечении больных дисциркуляторной энцефалопатией на фоне стенозирующего поражения магистральных артерий головы. *Врачебное дело*. 2003;5(6):98-101. Dzyak LA, Golik VA. The Use of Mildronate in the treatment of patients with dyscirculatory encephalopathy on the background of stenosing lesions of the main arteries of the head. *Vrachebnoe delo*. 2003;5(6):98-101. (In Russ.).
73. Liepinsh E, Konrade I, Skapare E, et al. Mildronate treatment alters γ -butyrobetaine and l-carnitine concentrations in healthy volunteers. *J Pharm Pharmacol*. 2011;63(9):1195-1201. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01325.x>
74. Zvejniece L, Svalbe B, Makrecka M, et al. Mildronate exerts acute anticonvulsant and antihypnotic effects. *Behav Pharmacol*. 2010;21(5-6):548-555. <https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e32833d5a59>
75. Liepinsh E, Vilskersts R, Skapare E, et al. Mildronate decreases carnitine availability and up-regulates glucose uptake and related gene expression in the mouse heart. *Life Sci*. 2008;83(17-18):613-619. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2008.08.008>
76. Sjakste N, Gutcaits A, Kalvinsh I. Mildronate: an antiischemic drug for neurological indications. *CNS Drug Rev*. 2005;11(2):151-168. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2005.tb00267.x>
77. Pupure J, Isajevs S, Skapare E, et al. Neuroprotective properties of mildronate, a mitochondria-targeted small molecule. *Neurosci Lett*. 2010;470(2):100-105. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.12.055>
78. Isajevs S, Isajeva D, Beitnere U, et al. Mildronate as a regulator of protein expression in a rat model of Parkinson's disease. *Medicina (Kaunas)*. 2011;47(10):552-559.
79. Гайдар Б.В., Парфенов В.Е., Вайнштейн Г.Б. Пути оптимизации мозгового кровообращения при экстремальных воздействиях на головной мозг. *Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова*. 1989;11:1568-1575. Gaidar BV, Parfenov VE, Vainshtein GB. Puti optimizatsii mozgovogo krovoobrashcheniya pri ekstremal'nykh vozdeistviyakh na golovnoi mozg. *Fizjologicheskii zhurnal SSSR im. I.M. Sechenova*. 1989;11:1568-1575. (In Russ.).
80. Стаценко М.Е., Беленкова С.В., Спорова О.Е., Шилина Н.Н. Применение милдроната в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Клиническая медицина*. 2007;85(7):39-42. Statsenko ME, Belenkova SV, Sporova OE, Shilina NN. The Use of Mildronate in the combined therapy of chronic heart failure in the post-infarction period in patients with type 2 diabetes. *Clinical medicine*. 2007;85(7):39-42. (In Russ.).
81. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность милдроната. *Врач*. 2007;4:40-45. Suslina ZA, Maksimova MJu, Fedorova TN. Chronic cerebrovascular disease: clinical efficacy and antioxidant effects of mildronat. *Vrach*. 2007;(4):40-45. (In Russ.).

Поступила 08.12.2020

Received 08.12.2020

Принята к печати 20.02.2021

Accepted 20.02.2021