

М.А. ДОМАШЕНКО¹, к.м.н., М.Ю. МАКСИМОВА², д.м.н., профессор

¹ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва

² Научный центр неврологии, Москва

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕЛЬДОНИЯ

ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМАХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

В статье представлен критический обзор исследований мельдония при хронических цереброваскулярных заболеваниях.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая ишемия мозга, нейропротекция, мельдоний.

M.A. DOMASHENKO¹, PhD in medicine, M.Yu. MAKSIMOVA², MD, Prof.,

¹ S.P. Botkin Municipal Hospital, Moscow

² Research Center of Neurology, Moscow

MELDONIUM EFFICACY IN CHRONIC CEREBROVASCULAR DISEASES

The evidential base of meldonium in chronic cerebral ischemia is critically reviewed in the article.

Keywords: chronic stroke, chronic cerebral ischemia, neuroprotection, meldonium.

Хронические формы цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), а также последствия острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) являются значимой медико-социальной проблемой. В первом случае это обусловлено прогрессирующим развитием когнитивных и двигательных нарушений, а также значительным снижением качества жизни пациентов, а во втором – развитием стойкой инвалидизации с потерей трудоспособности у выживших после инсульта пациентов [1]. Более того, улучшение оказания помощи пациентам в остром периоде инсульта, а также старение населения и увеличение в популяции числа лиц с факторами риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний делают проблему оказания помощи пациентам с хроническими ЦВЗ еще более актуальной [2, 3]. В 2014 г. заболеваемость ЦВЗ составила 6 102,2 случая на 100 тыс. человек населения [4]. В связи с неуклонным ростом числа больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга предотвращение их прогрессирования и улучшение качества жизни таких пациентов являются важнейшими задачами современной ангионеврологии.

Термин «дисциркуляторная энцефалопатия» был предложен еще в конце 1950-х гг. сотрудниками Института неврологии АМН Г.А. Максудовым и Е.В. Шмидтом для обозначения прогрессирующего диффузного поражения головного мозга, обусловленного нарастающим ухудшением кровоснабжения ткани мозга. В последние годы в литературе идет активная дискуссия по поводу целесообразности применения этого термина, прежде всего в связи с его отсутствием в Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-Х). ДЭ – группа хронических сосудистых заболеваний головного мозга, развивающихся вследствие перенесенных эпизодов острой церебральной ишемии (в т. ч. и «немых» инфарктов головного мозга), а также медленного прогрессирующего

ухудшения кровоснабжения ткани мозга. В МКБ-Х данные состояния классифицируются в рубриках I67.2 («Церебральный атеросклероз»), I67.3 («Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия»), I67.8 («Другие уточненные поражения сосудов головного мозга»), а также I69.3 («Последствия инфаркта мозга»).

Диагноз ДЭ устанавливается при наличии основного сосудистого заболевания (атеросклероз, артериальная гипертензия (АГ) и др.) и рассеянных очаговых неврологических симптомов в сочетании с субъективными и общемозговыми симптомами (головная боль, головокружение, шум в голове, снижение памяти, работоспособности и интеллекта). В клинической картине ДЭ наблюдается сочетание когнитивных нарушений, эмоциональных расстройств и очаговой неврологической симптоматики, характер которой определяется преимущественной локализацией изменений вещества мозга и их выраженностью. Прогрессирование неврологических и психических расстройств может быть вызвано устойчивой и длительной недостаточностью мозгового кровообращения и/или повторными эпизодами дисциркуляции, протекающими с клинической симптоматикой (в виде ОНМК) или субклинически. Одним из наиболее тяжелых проявлений ДЭ является сосудистая деменция [5, 6].

Терапия пациентов с ДЭ включает профилактику инсульта, а также использование препаратов, направленных на улучшение качества жизни. С учетом того, что основную часть больных с ДЭ составляют люди пожилого и старческого возраста, очевидна необходимость адекватной терапии сопутствующих соматических заболеваний, течение которых существенно влияет на нервно-психический статус. Лечение атеросклероза, АГ, сопутствующих соматических заболеваний должно проводиться совместно с соответствующими специалистами и включать назначение антиагрегантов (у пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт, при атеросклерозе с

преимущественным поражением брахиоцефальных артерий), непрямых антикоагулянтов (у пациентов, перенесших кардиоэмболический инсульт вследствие мерцательной аритмии, в ряде случаев при коагулопатии), гипотензивных препаратов, статинов и др. Указанные препараты назначаются прежде всего с целью первичной или вторичной профилактики ишемических НМК. Обоснованность их использования доказана результатами ряда многоцентровых международных плацебо-контролируемых исследований, а также нашла отражение в европейских [7] и североамериканских [8, 9] рекомендациях по профилактике инсульта. Очевидно, что адекватная профилактика ишемических НМК у пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИМ) не только улучшает прогноз жизни больных. Большинство препаратов, назначаемых с целью профилактики инсульта, уменьшая риск развития инфарктов (в т. ч. «немых» или повторных) головного мозга, оказывают положительное влияние на клинические проявления хронических ЦВЗ, в частности, способствуя уменьшению прогрессирования когнитивных и экстрапирамидных расстройств.

Особое место в лечении хронических ЦВЗ занимают цито-нейропротекторные препараты. Как известно, под нейропротекцией подразумевается любая стратегия лечения, защищающая клетки головного мозга от гибели в результате ишемии, т. е. предотвращающая, останавливающая или замедляющая повреждающие окислительные, биохимические и молекулярные процессы, которые имеют место при развитии необратимого ишемического повреждения [10]. Прогрессирующее течение АГ, атеросклероза, особенно у пациентов, перенесших НМК, сопряжено с такого рода процессами, вследствие чего применение препаратов, обладающих нейротрофическими, антиоксидантными и нейрорегенеративными эффектами, патогенетически обоснованно при хронических ЦВЗ.

В клинической картине ДЭ наблюдается сочетание когнитивных нарушений, эмоциональных расстройств и очаговой неврологической симптоматики, характер которой определяется преимущественной локализацией изменений вещества мозга и их выраженностью

Вместе с тем, как и у пациентов с ОНМК, существует ряд спорных моментов в отношении доказательной базы назначения данной категории лекарственных средств [1, 11]. С одной стороны, это связано с отсутствием адекватных экспериментальных моделей ХИМ, воспроизводимых у пациентов с ДЭ. С другой стороны, определенные сложности при разработке клинических исследований нейропротекторных препаратов у пациентов с хроническими ЦВЗ связаны с отсутствием адекватных неврологических шкал и опросников, отражающих степень выраженности неврологической симптоматики (за исключением ряда валидизированных

шкал оценки когнитивных нарушений, таких как МоСА-тест, шкала ADAS-Cog и др.). Более того, у значительной категории пациентов с ДЭ в клинической картине заболевания превалирует субъективная симптоматика, количественная оценка которой также является весьма необъективной (даже при использовании визуальных аналоговых шкал и опросников качества жизни). Тем не менее данная группа лекарственных средств является одной из самых широко назначаемых в реальной клинической практике.

На настоящий момент накоплен значительный опыт использования различных по механизму действия препаратов у пациентов с ХИМ (как начальных форм недостаточности кровоснабжения мозга, так и умеренных когнитивных расстройств и сосудистой деменции), большинство из которых проводилось на базе отечественных лечебно-профилактических учреждений специалистами ведущих неврологических школ [1].

Одним из примеров цитопротекторных препаратов, широко применяемых в ангионеврологической практике в странах СНГ, Латвии и Литве, является Милдронат (3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат; мельдоний), созданный в Институте органического синтеза Латвии И. Я. Калвиным с сотрудниками.

Милдронат относится к классу парциальных ингибиторов окисления жирных кислот (ЖК) и является конкурентным ингибитором γ -бутиробетаингидроксилазы – фермента, превращающего эндогенный γ -бутиробетаин в карнитин, обеспечивающий транспорт длинноцепочечных ЖК через мембраны митохондрий к месту их окисления в митохондриальном матриксе. Снижение концентрации карнитина в организме тормозит проникновение длинноцепочечных ЖК в митохондрии. Поэтому при применении Милдроната интенсивность β -окисления свободных ЖК существенно снижается.

Снижение концентрации карнитина является эндогенным сигналом, включающим адаптационный в отношении ишемии механизм – активацию и экспрессию вовлеченных в аэробный гликолиз клеточных рецепторов, транспортных систем и ферментов. Этот механизм лежит в основе широко известного феномена preconditioning, заключающегося в том, что короткие эпизоды ишемии «тренируют» и адаптируют ткани к ишемии. Таким образом, индуцированное Милдронатом снижение концентрации карнитина способствует более экономному потреблению кислорода в ишемизированных тканях за счет активации аэробного гликолиза, а также предупреждает накопление в клетках цитотоксичных промежуточных продуктов β -окисления.

За последние годы был опубликован целый ряд доклинических экспериментальных и клинических исследований, которые в существенной степени дополнили представления о механизмах влияния Милдроната на центральную и периферическую нервную систему и о возможностях его клинического применения. Можно выделить два основных пути влияния Милдроната на нервную систему: непосредственное (за счет участия в процессах утилизации АТФ, окисления липидов и захва-

та глюкозы; подавления образования свободных радикалов и эндогенных нейротоксинов; нормализации экспрессии белков, задействованных в процессах нейрогенерации, воспаления и апоптоза; потенцировании действия инсулина; возможной стабилизации гематоэнцефалического барьера и противовоспалительных механизмах), а также системное метаболическое и антиишемическое действие (за счет положительного влияния на функциональную способность миокарда; коррекции процессов биосинтеза оксида азота; участия в регуляции обмена глюкозы, в липидном обмене; улучшения агрегации форменных элементов и реологических свойств крови) [12].

Под нейропротекцией подразумевается любая стратегия лечения, защищающая клетки головного мозга от гибели в результате ишемии, то есть предотвращающая, останавливающая или замедляющая повреждающие окислительные, биохимические и молекулярные процессы, которые имеют место при развитии необратимого ишемического повреждения

Клиническая эффективность Милдроната для лечения ишемического инсульта была показана в ряде работ отечественных и зарубежных авторов [13–17]. В исследовании клинической эффективности Милдроната у пациентов с ишемическим инсультом, проведенном коллективом авторов из Научного центра неврологии [18], оценивалось его влияние на динамику неврологических и нейропсихологических нарушений в сочетании с исследованием состояния процессов перекисного окисления липидов. Препарат назначался внутривенно капельно в суточной дозе 500 мг в течение 14 дней. Были продемонстрированы улучшение нейродинамических процессов, прежде всего общей активности и внимания, увеличение темпа выполнения заданий, переключаемости, улучшение оперативной памяти. Меньшей динамике подвергались очаговые неврологические нарушения, которые были обусловлены ишемическим повреждением ткани мозга, хотя в ряде случаев восстановление утраченных функций было достаточно заметным и значительным. В первую очередь это касалось негрубых двигательных нарушений, дизартрии и моторной афазии.

В продолжение вышеописанного исследования в том же учреждении было проведено развернутое исследование клинической эффективности и антиоксидантной активности Милдроната в большей дозировке (1 000 мг/сут). В качестве препарата сравнения был выбран реополиглюкин (400 мл/сут). В исследование были включены 60 больных в возрасте от 42 до 75 лет с ишемическим инсультом в каротидной системе в течение первых 48 ч от момента появления неврологических симптомов. Группа активного лечения (Милдронат) составила 30 больных, контрольная группа (реополиглюкин) – 30. Все пациенты получали базисную антиагрегантную, антигипер-

тензивную, кардиальную и сахароснижающую (при наличии сахарного диабета (СД)) терапию. В схему лечения не включались вазоактивные, ноотропные и психотропные препараты. В течение первых 20 дней ишемического инсульта назначались ежедневные внутривенные инфузии Милдроната в вышеуказанной дозе, затем препарат назначался перорально по 1 000 мг/сут в течение 8 нед. Авторы пришли к заключению, что Милдронат в дозе 1 000 мг уже в течение 20 дней статистически значительно уменьшает выраженность неврологических нарушений у больных с ишемическим инсультом. Парентеральный прием Милдроната в суточной дозе 1 000 мг в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта способствует улучшению когнитивных функций (преимущественно памяти и внимания) по данным нейропсихологического обследования [19].

Эти наблюдения подтверждают и дополняют исследование А. Савченко и Н. Захаровой [20], определившее клиническую эффективность и безопасность применения Милдроната в комбинации с базисной терапией при лечении последствий ОНМК. Было обследовано 22 пациента с последствиями ишемического инсульта в каротидном бассейне. Препарат назначался в суммарной дозе 1 г/сут на протяжении 6 нед. Авторы пришли к заключению, что 6-недельный курс Милдроната хотя и не оказывает влияния на трофические преобразования поврежденного мозга, но существенно воздействует на снижение выраженности неврологических нарушений (шкалы Карновского и Оргогозо), астенические состояния, дисфорию, когнитивные функции (внимание, память), качество жизни (мобильность, самообслуживание, бытовая активность).

Целый ряд работ посвящен клинической эффективности Милдроната при хронических формах НМК. В исследовании Б. Абеуова и соавт. внутривенное введение препарата в суммарной дозе 500 мг/сут пациентам с ДЭ было сопряжено со снижением выраженности цефалгического и вестибуло-мозжечкового синдрома, что сопровождалось уменьшением истощаемости, улучшением памяти и внимания [21].

Милдронат оказался эффективным при лечении ДЭ у пациентов с сопутствующим СД 2-го типа [22]. Проведенная позже оценка клинической и антиоксидантной эффективности Милдроната у больных ДЭ выявила, что у большинства больных ДЭ II стадии на фоне лечения Милдронатом (в дозе 500 мг/сут внутривенно капельно на протяжении 20 дней) произошло улучшение со стороны как субъективной, так и объективной неврологической симптоматики, причем наиболее четкую динамику претерпели кохлео-вестибулярный, астено-невротический и цефалгический синдромы заболевания. Выявлено положительное влияние Милдроната на когнитивные функции больных ДЭ по данным нейропсихологического исследования, что, с одной стороны, дает основание сделать вывод о нейротрофическом действии препарата, с другой стороны, по мнению авторов исследования [23], может служить основанием к применению Милдроната в комплексной терапии больных с хроническими ЦВЗ.

В исследование О. Белокопытовой и соавт. [24], посвященное оценке эффективности и безопасности Милдроната при ХИМ, было включено 60 пациентов с ДЭ I и II стадии (в возрасте $61 \pm 2,3$ года). 40 пациентам основной группы в дополнение к базисной терапии назначали 10%-ный раствор Милдроната внутривенно струйно по 5 мл ежедневно в течение 10 дней, затем перорально по 250 мг 3 р/сут в течение 20 дней. Были установлены достоверные различия между основной группой и группой сравнения по динамике цефалгического, вестибуло-атактического, астенического и диссомнического синдромов. При нейропсихологическом исследовании обнаружены достоверные различия между основной и контрольной группами по динамике показателей тестов на реципрокную координацию, тестов на кратковременную память, теста рисования часов, а также выполнения графо-моторной пробы. Результат лечения в основной группе был оценен как улучшение в 80% случаев (в группе контроля – 50%).

В работе И. Дамулина и соавт. [25] было проведено исследование влияния Милдроната у пожилых пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью (ДЭ) на когнитивные функции с использованием батареи общепризнанных нейропсихологических тестов, а также данных нейрофизиологического исследования с помощью когнитивных вызванных потенциалов (Р300). Авторами было продемонстрировано, что курсовая терапия Милдронатом (6 нед. по 250 мг 2 р/сут, затем еще 6 нед. с приемом 250 мг или 500 мг 2 р/сут) уменьшает расстройства памяти и внимания, улучшая общий когнитивный статус пациентов, а также оказывает положительное влияние на параметры когнитивного вызванного потенциала Р300 в виде повышения значения его амплитуды и укорочения латентного периода. Результаты исследования свидетельствуют о положительном влиянии Милдроната на корково-подкорковое взаимодействие, которое в первую очередь страдает при ХИМ.

Индукцированное мельдонием снижение концентрации карнитина способствует более экономному потреблению кислорода в ишемизированных тканях за счет активации аэробного гликолиза, а также предупреждает накопление в клетках цитотоксичных промежуточных продуктов β -окисления

Проведенное этими же авторами [26] исследование влияния Милдроната на двигательные расстройства при ДЭ с использованием функциональной шкалы Тинетти и объективной оценкой с помощью стабильнографии выявило положительное влияние препарата на двигательные функции, опосредованное улучшением нейродинамических процессов. Увеличение дозы Милдроната до 1 000 мг/сут приводило к улучшению устойчивости и ходьбы. Более значительный положительный эффект от увеличения дозы препарата был получен у пациентов с инсультом в анамнезе. Авторами было предположено,

МИЛДРОНАТ®

Мельдоний

Европейское качество
и успешный опыт которому
доверяют¹⁻⁶:

- произведен ведущей фармацевтической компанией Балтии⁵
- более 25 лет успешной клинической практики в России¹⁻⁶
- включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения⁶



Информация для специалистов здравоохранения

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милдронат®.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата Милдронат®. **Регистрационное удостоверение:** ЛС-001115 от 12.05.2011; П N016028/02 от 23.10.2014 **Торговое наименование:** МИЛДРОНАТ® МНН: мельдоний. **Лекарственная форма/остав:** капсулы, 1 капсула содержит активное вещество: мельдоний дигидрат – 250/500 мг; раствор для внутримышечного, внутривенного и парентерального введения, 100 мг/мл. **Фармакотерапевтическая группа:** метаболическое средство. **Фармакодинамика:** мельдоний – синтетический аналог гамма-бутиробетаина. В условиях ишемии мельдоний восстанавливает равновесие между процессами доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта аденозинтрифосфата (АТФ); одновременно с этим активирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. В результате снижения концентрации карнитина усиленно синтезируется гамма-бутиробетамин, обладающий вазодилатирующими свойствами. Механизм действия определяет многообразие его фармакологических эффектов: повышение работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического перенапряжения, активация тканевого и гуморального иммунитета, кардиопротекторное действие. При острых и хронических ишемических нарушениях мозгового кровообращения улучшает циркуляцию крови в очаге ишемии, способствует перераспределению крови в пользу ишемизированного участка. Эффективен в случае вазоспастической и дистрофической патологии сосудов головного мозга. **Показания к применению:** в комплексной терапии ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности и дисциркуляторной кардиомиопатии, а также в комплексной терапии острых и хронических нарушений кровообращения мозга (после инсульта, цереброваскулярная недостаточность). Сниженная работоспособность, умственные и физические перегрузки (в том числе у спортсменов). Синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией). **Дополнительно (для раствора):** (геморрагия и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата, повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях), возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), беременность, период кормления грудью. **С осторожностью:** при заболеваниях печени и/или почек. **Полностью способ применения и дозы представлены в полной инструкции по применению препарата Милдронат®.** Побочное действие: редко – аллергические реакции (покраснение и зуд кожи, кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек), а также – диспепсические явления, тахикардия, снижение или повышение артериального давления, сопровождающиеся головной болью, тахикардией, головокружением и общей слабостью. **Передозировка:** симптомы: снижение артериального давления, сопровождающиеся головной болью, тахикардией, головокружением и общей слабостью. Лечение: симптоматическое. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** усиливает действие коронародилатирующих средств, некоторых гипотензивных средств, сердечных гликозидов. Можно сочетать с пролонгированными формами нитратов, другими антиагрегантными средствами, антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами, диуретиками, бронхолитиками. Ввиду возможного развития тахикардии и артериальной гипотензии, следует соблюдать осторожность при комбинации с нитратными (для подлечивающего применения) и гипотензивными средствами (особенно альфа-адреноблокаторами и короткодействующими формами нифедидина). **Особые указания:** пациентам с хроническими заболеваниями печени и почек следует соблюдать осторожность при длительном применении препарата. Нет достаточных данных о применении препарата МИЛДРОНАТ® у детей до 18 лет. **Беременность и период лактации:** безопасность применения препарата во время беременности не установлена. Чтобы избежать возможного неблагоприятного воздействия на плод, во время беременности применение препарата МИЛДРОНАТ® не рекомендуется. Неизвестно, выделяется ли мельдоний в грудное молоко. Если лечение препаратом МИЛДРОНАТ® для матери необходимо, то кормление ребенка грудью прекращают.

Срок годности: 4 года. **Условия отпуска:** по рецепту. Для получения дополнительной информации, пожалуйста обращайтесь в ООО «Гриндекс Рус»: 117556, Москва, Барышевское шоссе, д.74, к.3, 5 эт. Тел: +7 (495) 7716505. **Литература:** 1. Инструкция по применению лекарственного препарата Милдронат® (капс., раств.), рег. уд.: ЛС-001115 от 12.05.2011/П N016028/02 от 23.10.2014. 2. МИЛДРОНАТ® в кардиологии. ОБОЗР. ИССЛЕДОВАНИЙ В. И. Давыдов, И.Я.Каливныч, Рига 2013. 3. Милдронат в неврологии. Обзор исследований. Логина, Каливныч, Рига 2012. 4. И.В. Дамулин, Е.В. Кононенко, П.М. Антощенко, Н.Н. Коборская. Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патофизиологические и терапевтические аспекты. <http://www.mednovosti.by/journal.asp?article=771> 5. Grindeks Internal Data 6. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год <http://government.ru/nizmda/files/MzyVOMmmZfoAP7AWAVL7LpJoLoShib.pdf>



Добро
пожаловать на
mildronat.ru

Grindex

Здоровье. Традиции. Качество.

что улучшение церебрального метаболизма за счет увеличения дозы Милдроната способствует более значительному восстановлению имеющихся постуральных нарушений, таким образом, оказывая нейропластическое влияние.

Выявлено положительное влияние Милдроната на когнитивные функции больных ДЭ по данным нейропсихологического исследования, что может служить основанием к применению препарата в комплексной терапии больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями

Заслуживают особого внимания результаты открытого рандомизированного контролируемого сравнительного исследования в параллельных группах (непрерывный прием Милдроната в дозе 500 мг/сут на протяжении 52 нед., курсовая терапия – два 3-месячных курса в той же дозе в течение 1 года), в которое было включено 180

пожилых пациентов с АГ и когнитивным дефицитом [27]. Пациентам проводилось углубленное нейропсихологическое обследование с оценкой когнитивных функций, астении, депрессии с использованием валидизированных шкал и опросников. Непрерывная терапия Милдронатом оказалась единственным режимом терапии, который достоверно улучшил все показатели когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем и с группой контроля. Курсовая терапия Милдронатом оказалась эффективной по шкалам астении и тревоги [27, 28].

Таким образом, может быть оправданным включение Милдроната в адекватную базисную терапию основного сосудистого заболевания у пациентов с ХИМ. Как и в отношении многих нейро- и цитопротекторов, применяемых в ангионеврологии, более высокие дозы, а также длительный прием препарата предположительно являются условиями не только субъективного улучшения состояния пациентов, но и объективного положительного эффекта, верифицируемого с помощью современных нейропсихологических шкал.



ЛИТЕРАТУРА

1. Пирадов М.А., Танащян М.М., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 2. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2015, 9(3): 10-19.
2. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
3. Скворцова В.И., Чазова Е.И., Стаховская Л.В. Вторичная профилактика инсульта. М.: ПАГРИ, 2002.
4. Здравоохранение в России. Статистический сборник Федеральной службы государственной статистики (Росстат). 2015.
5. Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия в пожилом и старческом возрасте. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1997.
6. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
7. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008/2009. Материалы сайта <http://www.eso-stroke.org/recommendations>.
8. Meschia J.F., Bushnell C., Boden-Albala B. et al. Guidelines for the primary prevention of stroke. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014, 45(12): 3754-3832.
9. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. A Guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014, 45(7): 2160-2236.
10. Ginsberg MD. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology*, 2008, 55(3): 363-369.
11. Пирадов М.А., Танащян М.М., Домашенко М.А. и соавт. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2015, 9(1): 41-51.
12. Логина И.П., Калвиныш И.Я. Милдронат в неврологии. Рига, 2012: 56 с.
13. Винничук С.М. Эффективность лечения милдронатом больных с ишемическим инсультом. *Врачебное дело*, 1991, 7: 77-79.
14. 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*, Рига, *Зинатне*, 1991, 19: 164-171.
15. Сальников С.Н. Цитопротектор милдронат и церебральная оксигенация. Приложение к информационному изданию ПАО Grindeks (Гриндекс) для врачей, фармацевтов и специалистов. 2002, 3: 2-4.
16. Винничук С.М., Мохнач В.А., Крылова В.Ю. и соавт. Клинико-гемодинамические эффекты и антиоксидантная активность препарата милдронат в остром периоде ишемического инсульта. *Клинічна медицина*, 2006, 11(2): 85-91.
17. Vetra A., Shefer M., Skarda I et al. Significance of Mildronate for improvement of results of early rehabilitation results of neurological patients. *Latvijas Ārstu Žurnāls*, 1999, 1: 33-37.
18. Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Эффективность милдроната при ишемическом инсульте. *Неврологический журнал*, 2008, 2: 33-37.
19. Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Домашенко М.А. и соавт. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемическом инсульте. *Российский кардиологический журнал*, 2009, 4(78): 54-62.
20. Савченко А., Захарова Н. Милдронат в комплексной коррекции отдаленных последствий нарушений мозгового кровообращения и черепно-мозговых травм. *Врач*, 2007, 3: 85-87.
21. Абеуов Б.А., Раимкулов Б.Н., Митрохин Д.А. и соавт. Состояние высших мозговых функций у больных с дисциркуляторной энцефалопатией при лечении милдронатом. *Медицина*, 2004, 2: 78-81.
22. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А. и соавт. Антиоксидантная терапия у больных дисциркуляторной энцефалопатией, отягощенной сахарным диабетом типа 2. *Фарматека*, 2005, 12: 68-70.
23. Суслина З., Федорова Т. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность милдроната. *Врач*, 2007, 4: 44-48.
24. Белокопытова О.Н., Антипенко Е.А., Густов А.В., Абаренова В.А. Эффективность неспецифического цитопротектора милдроната при хронической цереброваскулярной недостаточности. *НМЖ*, 2007, 6: 163-166.
25. Дамулин И.В., Коберская Н.Н., Антоненко Л.М. Влияние милдроната на когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии: клинико-электрофизиологическое исследование. *Неврологический журнал*, 2006, 1: 1-6.
26. Дамулин И.В., Антоненко Л.М., Коберская Н.Н. Влияние милдроната на двигательные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. *РМЖ*, 2006, 1: 28-32.
27. Стаценко М.Е., Недогода С.В., Туркина С.В. и соавт. Возможности милдроната в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста. *Российский кардиологический журнал*, 2011, 4(90): 124-128.
28. Недогода С.В., Стаценко М.Е. Возможности терапевта в коррекции когнитивных нарушений при артериальной гипертензии. *Фарматека*, 2010, 10: 21-27.