

Специфика нейропротекторной терапии у пациентов с ОНМК на фоне дестабилизации хронической кардиальной патологии | Трясунова М.А., Маслова Н.Н. | «РМЖ» №30 от 29.11.2013

Регулярные выпуски «РМЖ» №30 от 29.11.2013 стр. 1586

Рубрика: [Неврология](#)

Авторы: [Трясунова М.А.](#) [Маслова Н.Н.](#)

По данным мировой статистики, первые места в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний занимают инфаркт миокарда и инсульт. Общий удельный вес этих патологий превышает 84,1%, что делает их социально значимой проблемой [25].

В связи с многочисленными случаями преждевременной смерти граждан трудоспособного возраста от неинфекционных заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания и диабет, ВВП европейских стран ежегодно уменьшается на 6,77%. По данным ВОЗ, в период с 2005 по 2015 г. такого рода экономические потери для России составят около 8,2 трлн руб., или 35% ВВП [8, 15, 25].

В нашей стране отмечается высокий уровень смертности и инвалидизации населения трудоспособного возраста вследствие острых цереброваскулярных заболеваний (ЦЗВ), неуклонно увеличивается ежегодная заболеваемость инсультом – за последние 20 лет она выросла в 1,67 раза [4, 18]. В связи с этим первичной и вторичной профилактике данной патологии придается особое значение [3, 34]. Поэтому на сегодняшний день основной задачей кардионеврологии является разработка действительно эффективных и этиопатогенетически обоснованных методик и направлений профилактики острых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний.

Большую роль в формировании современного взгляда на проблему инсульта сыграла концепция гетерогенности ишемического инсульта [5, 9, 20, 31], выделение в которой кардиоэмболического и гемодинамического подтипов церебральных нарушений еще раз подчеркивает общность и взаимозависимость этих двух бассейнов кровоснабжения. Согласно данной теории, решающее значение в инициации острой цереброваскулярной катастрофы чаще имеет кардиальная патология [5, 12, 22], она вносит вклад в формирование предпосылок для развития острого ЦВЗ, является частым поводом для его внезапного возникновения [26].

Анализ регистров инсульта за последние 10 лет подтверждает, что именно заболевания сердца наиболее часто являются причинами кардиоэмболического ишемического инсульта и чаще – основной причиной гемодинамического инсульта [11].

Все перечисленные выше влияния кардиальной системы на центральную гемодинамику являются одним из аспектов кардиocereбрального синдрома. Суть данного состояния объясняется значительным вкладом в генез неврологического дефицита изменений параметров внутрисердечной и центральной гемодинамики [14].

Основными и самыми агрессивными в плане провокации ОНМК являются различного рода нарушения сердечного ритма. Аритмии могут быть непосредственными провоцирующими агентами тромбоэмболий интракраниальных артерий, наблюдаются в остром и восстановительном периодах ОНМК, значительно отягощая их [24, 33].

Наряду с нарушениями сердечного ритма весомый вклад в развитие патологии церебрального кровотока вносят и другие хронические и острые кардиологические патологии. Церебральная сосудистая недостаточность достоверно проявляется при наличии дезадаптивного ремоделирования камер сердца, при имеющейся у пациента сопутствующей хронической сердечной недостаточности (II, III функционального класса) с ослаблением насосной функции сердца и уменьшением фракции выброса, минутного объема крови, ударного объема.

Помимо таких давно известных и агрессивных факторов риска, как нарушение сердечного ритма, в данный момент активно изучается проблема развития ишемических инсультов у пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Среди таких хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы лидирующие позиции занимает артериальная гипертензия, при наличии которой вероятность развития ишемического инсульта увеличивается в 3–4 раза [1, 8, 19, 21, 27, 35].

Начальные признаки дефицитарности церебрального кровотока укладываются в типичную картину хронической ишемии мозга (ХИМ) 1–2 А стадий. Хронические кардиологические заболевания (АГ, ИБС и др.) стимулируют сужение просвета интракраниальных артерий, нарушение функций эндотелия с повышением ригидности сосудистой

стенки, что впоследствии вызывает хроническую недостаточность мозгового кровотока с диффузными или очаговыми изменениями вещества головного мозга. Базисные кардиальные расстройства провоцируют проявление клинических признаков хронического цереброваскулярного дисбаланса, создавая благоприятный фон для развития острой сосудистой катастрофы. При этом предикторами возможного разрешения данного состояния в острое нарушение мозгового кровообращения со стороны сердечно-сосудистой системы являются следующие факторы:

- наличие гемодинамически значимых стенозов экстракраниальных сосудов (более 60%);
- снижение объемной скорости кровотока и суммарного мозгового кровотока в интракраниальных артериях с нарушением церебральной реактивности;
- снижение фракции сердечного выброса (до 40% и менее) [14].

Существует и обратное влияние хронической и тем более острой патологии церебральных сосудов на возникновение и усугубление нарушений коронарного кровотока. Описываемые изменения характерны для цереброкардиального синдрома.

Понятие цереброкардиального синдрома было введено в медицинскую терминологию F. Wuhrmann в начале 1950-х гг. Изначально оно использовалось для описания изменений, возникающих в миокарде (по данным ЭКГ) в острый период ОНМК. Цереброкардиальный синдром – вариант нарушения церебровисцеральной регуляции, свидетельствующий о взаимозависимости жизнедеятельности головного мозга и системы гемодинамики [26]. У 70% пациентов с локализацией очага ОНМК в вертебрально-базилярном бассейне наблюдаются клинически значимые кардиологические нарушения [11].

Расстройство регуляции сердечной деятельности максимально выражено при стволовых инсультах, а также при обширном полушарном очаге со вторичным стволовым синдромом. Установлено, что признаки выраженного цереброкардиального синдрома (такие как брадикардия, синдром тахи-бради, распространенная ишемия миокарда, некроз по типу «инсульт-инфаркт») являются критериями плохого прогноза и неблагоприятного исхода [32], достоверно увеличивая показатели смертности в ближайшие 30 сут. [16].

Существуют различия клинических проявлений цереброкардиального синдрома не только в зависимости от локализации очага ишемии в полушариях или в области стволовых структур головного мозга, но и от латерализации данного очага. Выделяют право- и левосторонние цереброкардиальные эффекты. В исследованиях R.D. Lane и соавт. (1992) подтверждены данные различия: у пациентов с поражением субдоминантного полушария определялись более высокие цифры и вариабельность АД и ЧСС, чаще отмечались аритмии [36].

Под действием церебрального ишемического очага возможно нарушение работы центров вегетативной нервной системы, а также прямое механическое воздействие зоны некроза на головной мозг. Это может повлечь за собой отек головного мозга, повышение внутричерепного давления, сдавление мозгового ствола, нарушение ликвородинамики. Как следствие перечисленных процессов, возможны нарушение регуляции сердечной деятельности и дестабилизация системной гемодинамики.

В связи со сложной взаимозависимостью систем коронарного и церебрального кровоснабжения патология, возникающая в одной из них, неминуемо влечет за собой дисбаланс и возможную декомпенсацию в другой системе. Это диктует тактику максимально раннего выявления церебральной патологии у больных кардиологического профиля, а также тщательного обследования и превентивной кардиопротекторной терапии у пациентов с ОНМК. В период ОНМК, наряду с патофизиологическим взаимодействием головного мозга и миокарда на системном уровне, основными и решающими для ОНМК являются процессы, происходящие в головном мозге на цитогистологическом уровне.

Подробно рассматривая мозговой инсульт с точки зрения патофизиологии клеточных и нейрогуморальных систем, его можно охарактеризовать как спровоцированную гипоксией энергетическую и метаболическую катастрофу. Энергетические и метаболические нарушения изначально разобщены между собой во времени. Первоначально максимально активны процессы энергетического дефицита, затем имеющиеся изменения дополняются глутаматной эксайтотоксичностью, нарушением баланса внутриклеточного кальция, лактатацидозом. Существует прямая взаимосвязь между выраженностью данных патологических процессов и продолжительностью и глубиной недостаточности локального мозгового кровотока [13]. Максимально и необратимо страдает ядерная зона ишемии, вокруг которой формируется потенциально восстанавливаемая зона ишемической полутени – пенумбры. Именно на восстановление функций нейронов в области пенумбры и направлены все усилия неврологов в острый период ОНМК.

В период развития ишемии ткани головного мозга локально нарушается утилизация глюкозы и кислорода нейронами пострадавшего участка. Процессы аэробного окисления останавливаются. Расщепление глюкозы начинает протекать по анаэробному пути, что влечет за собой развитие ацидоза. Последний способствует дестабилизации ферментных систем, управляющих трансмембранным переносом ионов K^+ , Na^+ , Ca^{2+} . Это способствует избыточному накоплению внутриклеточного кальция с развитием цитотоксического отека нейронов, обусловленного избыточной осмотической абсорбцией ими воды. Все перечисленные процессы влекут за собой резкое снижение синтеза молекул АТФ и АДФ, разрушение фосфолипидных мембран нейронов и их органелл. Массовая гибель фосфолипидных образований нервных клеток усугубляет массивность процесса ПОЛ и способствует появлению еще большего числа свободных радикалов. Таким образом, происходит необратимая потеря нейронов [13].

Совместно с процессами, основанными на энергетическом дефиците и метаболическом дисбалансе, развивается вторичная реакция локального воспаления. Происходит активирование генов, кодирующих процессы апоптоза. Все это ускоряет процессы гибели нервных клеток и способствует развитию вторичных патофизиологических процессов на системном (в т.ч. и кардиальном) и организменном уровнях.

Пытаясь противостоять каскаду разрушительных процессов, антиоксидантная система истощает свои возможности, окончательно оформляется универсальный процесс гибели нейронов – оксидантный стресс.

Все усилия современных нейронаук и смежных дисциплин направлены на элиминацию описанных выше процессов. При этом потенциальной мишенью для воздействия может стать любая из стадий патологического процесса повреждения и гибели нейронов.

Основные усилия неврологов должны быть направлены на:

- своевременную и максимально активную реперфузию;
- коррекцию основных показателей жизнедеятельности – уровня систолического и диастолического АД, ЧСС, регуляцию водно-электролитного баланса, ЧДД, температуры тела, состояния диуреза, уровня глюкозы, холестерина и т.д.;
- профилактику и борьбу с осложнениями, связанными с основным заболеванием (ОНМК): инфекционными, тромбоэмболическими, аспирационными, гипостатическими и др.;
- раннюю реабилитацию;
- нейропротективную терапию.

Особое значение современная отечественная кардионеврология придает нейропротективной терапии. Благодаря усилиям специалистов в области клинической и экспериментальной фармакологии в последние годы удалось получить лекарственные средства, способные влиять на каждый из этапов патобиохимического ишемического каскада. Терапией, основанной на принципах доказательной медицины, является вторичная нейропротективная терапия, используемая в практическом здравоохранении в настоящее время с целью предотвращения развития отсроченных последствий ишемии мозга. Это возможно осуществить путем подавления избыточного синтеза оксида азота, купирования оксидантного стресса и цитокинового дисбаланса, ограничения и уменьшения явлений локального воспаления, нормализации микроциркуляции, восстановления нормальной функции ГЭБ, торможения апоптоза и т.д. Устранение данных нарушений необходимо в связи с их стимулирующим влиянием на процессы атеросклеротического поражения сосудов головного мозга, что увеличивает риск тяжелых энцефалопатий после перенесенного ОНМК, а также риск повторных ОНМК. Вторичная нейропротекция включает в себя как антиоксидантную терапию, использование антагонистов провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии, регуляторов рецепторных структур (ганглиозиды), так и нейротрофические, нейроиммуномодулирующие лекарственные средства [7, 29].

Ведущая роль в процессе альтерации и гибели клеток под действием ишемии принадлежит оксидантному стрессу и активации ПОЛ. Это подталкивает к более активному использованию антиоксидантов и их предшественников [23] у пациентов с ОНМК и острым коронарным синдромом (ОКС) или острым инфарктом миокарда (ОИМ). Также объяснимо и показано применение препаратов данной группы у больных с ОНМК для профилактики развития цереброкордиального синдрома и у больных с ОКС/ОИМ для предотвращения и заблаговременной защиты нейронов от последствий кардиocereбрального синдрома.

В результате совместной работы ИБХФ им. Н.М. Эмануэля РАН, НИИ фармакологии РАМН и ВНИЦ БАН был разработан 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС). На фармацевтическом рынке он представлен компанией «Сотекс» под названием Нейрокс. Препарат имеет двунаправленное действие: с одной стороны, он действует как антиоксидант, а с другой – ярко проявляет антигипоксические свойства, тем самым нормализуя и усиливая энергетический обмен в клетке. Клинически подтвержденными являются его более выраженные в сравнении с другими аналогичными препаратами антиоксидантные и антигипоксические свойства [2].

Достоинствами препарата являются и его минимальный перечень противопоказаний, незначительные побочные эффекты и хорошая переносимость [10].

Препарат Нейрокс обладает антиатерогенным, гиполипидемическим, антистрессовым, ноотропным, ГАМК-протективным эффектами. Фармакологическое действие препарата реализуется на трех уровнях – нейрональном, сосудистом и метаболическом. Нейрокс нормализует энергетический обмен клетки, улучшает синаптическую передачу. Благодаря антиоксидантному действию Нейрокс ингибирует свободнорадикальное окисление липидов мембран, повышает активность антиоксидантных ферментов [30].

За счет своего антистрессового влияния Нейрокс [2] рекомендован пациентам с ОКС и ОНМК в остром периоде, т.к. доказана связь между стрессированием и последующим развитием ОКС, а также наличием ОНМК и синдромом дезадаптации и тревожно-депрессивным расстройством в остром и раннем восстановительном периоде ОНМК. Действие препарата, таким образом, будет направлено на предотвращение повторных либо вторичных кардионеврологических осложнений.

Препарат рекомендован как терапевтическое и профилактическое лекарственное средство в терапии ОНМК и ОКС [2].

Схема лечения пациентов в остром периоде ОНМК препаратом Нейрокс: в первые 10–14 дней Нейрокс применяют внутривенно капельно по 200–500 мг 2–4 раз/сут., затем внутримышечно по 200–250 мг 2–3 раза/сут. в течение 2 нед.

Вследствие обширности и тяжести ишемического повреждения нейронов необходимо применение комплексной терапии с использованием нескольких препаратов, оказывающих воздействие на разные звенья патобиохимического каскада.

Целесообразно разноплановое воздействие на процессы ишемического повреждения как препаратами с антиоксидантным действием, так и нейрометаболическими лекарственными средствами.

Фармацевтической компанией «Сотекс» также представлено лекарственное средство Церетон (холина альфосцерат) – нейрометаболически активный препарат. Метаболизируясь непосредственно в головном мозге до холина, стимулируя дозозависимое выделение ацетилхолина, Церетон, таким образом, является центральным холиномиметиком. Клинически и экспериментально доказано, что холина альфосцерат увеличивает нейропластичность мембран в холинергических нейронах [39], улучшает нейротрансмиссию в головном мозге [43],

оказывает цитопротективное действие, уменьшает когнитивный дефицит [28, 38, 40]. Большое значение для больных с ОНМК имеет способность холина альфосцерата повышать уровень сознания, сокращая продолжительность сопора или комы, уменьшая время пребывания пациентов в палатах интенсивной терапии [28]. В свою очередь, эти обстоятельства снижают вероятность гипостатических и инфекционных осложнений, способствуют ранней активации больных, что коррелирует с более благоприятным прогнозом восстановления утраченных моторных и когнитивных функций. По данным МР-спектроскопии в остром периоде инсульта установлено достоверное уменьшение концентрации холина и креатинина. Восстановление уровня холина в ткани мозга происходит к 10–14-му дню, уровень креатинина остается сниженным на протяжении еще 3 мес. [37, 41, 42]. Таким образом, согласно данным международных исследований, Церетон демонстрирует хороший терапевтический эффект у пациентов с острым ишемическим инсультом [6, 17, 30].

Комбинация препаратов Церетон и Нейрокс является идеальной не только для пациентов, находящихся в остром периоде ОНМК и инфаркта миокарда, но и для больных с хроническими ЦВЗ. При совместном использовании данных препаратов осуществляется воздействие на разные звенья патофизиологической цепи острой и хронической ишемии. Благодаря особенностям механизма действия препарата Нейрокс возможны предупреждение и возмещение уже возникшего энергетического дефицита, замедление и торможение процессов ПОЛ. Активность препарата Церетон при этом направлена на протекцию и восстановление билипидного слоя мембран клеток мишеней (головного мозга и миокарда), на синтез фосфотидилхолина. Как следствие данной комбинированной терапии у пациентов с хроническими кардиоваскулярными и цереброваскулярными заболеваниями, имеет место предотвращение перекрестных ишемических повреждений миокарда с последующим нарушением его сократительной функции. Благодаря специфическим механизмам действия препарата Церетон снижаются вероятность возникновения и темп прогрессирования когнитивно-мнестических расстройств, что, безусловно, важно, учитывая наличие у каждого пациента с хроническим ССЗ симптомов хронического поражения как миокарда (как минимум в форме ИБС), так и головного мозга (в форме ХИМ в различных стадиях).

При острых состояниях Церетон вводят внутривенно или внутримышечно по 1000 мг (1 ампула) 1 раз/сут. в течение 2 нед. с последующим переходом в восстановительном периоде на пероральную форму, капсулы, по 400 мг 3 раза/сут. в течение 6 мес. При хронической цереброваскулярной недостаточности применяют капсулы по 400 мг 3 раза/сут. в течение 3–6 мес.

В ходе сравнительного исследования нами оценивалась эффективность применения комбинации холина альфосцерата и ЭМГПС у больных в острый период нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу. В группу исследования были включены 32 пациента с ОНМК полушарной локализации, с баллом по шкале Рэнкин от 4 и более, которые с первых суток госпитализации получали базовую терапию и комбинацию препаратов Церетон и Нейрокс. Помимо стандартного плана обследования у больных данной группы проводился контроль на основании шкалы NIHSS, шкалы депрессии MADRS, шкалы Рэнкин каждые 3 сут. на протяжении 21 дня. За период наблюдений никаких нежелательных явлений и побочных эффектов зафиксировано не было.

Целью исследования явилась оценка клинической эффективности комбинированной терапии холина альфосцератом (Церетон) и ЭМГПС (Нейрокс) при следующем режиме дозирования: Церетон – 1000 мг/сут. в течение 10 дней при внутривенном, капельном введении на 200,0 физраствора; Нейрокс – 250 мг/5,0 мл при внутривенном болюсном введении на 15 мл физраствора.

Методы исследования

Открытое активно-контролируемое сравнительное исследование по определению клинической эффективности комплексной терапии холином альфосцератом и этилметилгидроксипиридина сукцинатом в качестве дополнения к стандартной терапии у пациентов в остром периоде ишемического инсульта полушарной локализации. Длительность лечения в приведенном режиме дозирования – 10 дней. Период наблюдения – 21 день.

В сравнительном исследовании участвовали пациенты: в острейшем периоде ишемического инсульта; без предыдущего моторного дефицита; в возрастной категории от 55 до 65 лет; с КТ/МРТ подтвержденным ишемическим очагом полушарной локализации; с баллом по шкале Рэнкина от 4; было получено согласие пациента или его родственников на участие в клинической исследовательской работе, использование данных при обработке результатов наблюдения, оказание медицинской помощи.

Критерии исключения: индивидуальная непереносимость используемых препаратов; наличие состояний, являющихся противопоказаниями к применению данной комбинации препаратов; сопутствующие тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации, клинические проявления которых могли бы помешать оценке динамики состояния; мерцательная аритмия, нарушения сердечного ритма другого рода; нарушения сознания, неспособность пациента оценить свое психоэмоциональное и соматическое здоровье.

Диагноз устанавливался на основании данных анамнеза, неврологического осмотра с обязательным подтверждением данными КТ/МРТ-исследований. Оценка по шкалам NIHSS, MADRS, шкале Рэнкина производилась в момент поступления, на 3, 6, 9, 12, 15, 18 и 21-е сут. лечения.

Базовая терапия, проводившаяся у всех пациентов, полностью соответствует национальным стандартам РФ (протоколу ведения больных «Инсульт») и стандартам медицинской помощи больным с инсультом 2007 г.

Для статистического анализа подсчитывались средние значения и стандартное отклонение. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Обработка данных проводилась с помощью программных пакетов статистического анализа SPSS statistics 17.0 и STATISTICA 6.0.

Результаты

Характеристика больных

В исследование были включены 32 пациента. У всех имелась сопутствующая кардиологическая патология (подтвержденная инструментальными, лабораторными исследованиями и заключением кардиолога). Все пациенты

страдали артериальной гипертензией 3 степени, риск 4; ИБС, атеросклеротическим кардиосклерозом; гипертрофией миокарда левого желудочка; гипер-, дислипидемией. Превалирующее число инсультов – атеротромботического генеза.

Оценка результатов лечения

По итогам оценки всех инструментальных, лабораторных показателей и по данным шкал, состояние больных на момент поступления можно охарактеризовать как тяжелое (средний балл по шкале NIHSS был равен 9,3, при этом тяжелым инсульт считается начиная с 9 баллов). На фоне терапии отмечалась положительная динамика, выражавшаяся в уменьшении выраженности моторного и немоторного дефицита, снижении степени тяжести нарушения способности к самообслуживанию, уменьшении выраженности субклинической депрессии.

Перечисленные изменения отражены на рисунках 1–4.

В ходе лечения отмечалось нивелирование моторного неврологического дефицита, оцененного по шкале NIHSS – с 6,4 балла при поступлении до 4,3 балла на 21-е сут. Общий балл по шкале NIHSS динамически уменьшался с 9,3 до 6,5 балла ($p < 0,05$) к окончанию наблюдений. Способность к самообслуживанию, оцененная по шкале Рэнкина, улучшалась с 4,2 балла (что соответствует выраженному нарушению жизнедеятельности; неспособности ходить и справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи) в момент поступления до 2,9 (что соответствует умеренному нарушению жизнедеятельности; наличию потребности в некоторой помощи, но пациент способен перемещаться самостоятельно) к моменту окончания наблюдения. Выраженных депрессивных нарушений за время наблюдений выявлено не было.

Обсуждение полученных результатов

В проведенном клиническом наблюдении показан положительный эффект совместного применения холина альфосцерата и ЭМГПС (Церетон и Нейрокс) на динамику общеклинической и неврологической симптоматики (по шкале NIHSS), на способность к самообслуживанию (по шкале Рэнкина). Отмечен хороший профиль переносимости данных препаратов, не было зарегистрировано нежелательных явлений и аллергических реакций, напрямую связанных с используемыми препаратами или режимом дозирования. Анализируя данные клинического наблюдения и опираясь на известные механизмы действия данных препаратов, можно сделать вывод о целесообразности совместного применения данных лекарственных средств в связи с наблюдаемой их синергией.

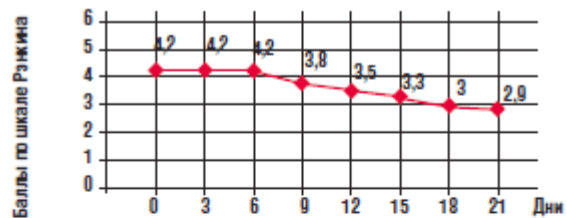


Рис. 1. Динамика средних значений по шкале Рэнкина у больных в остром периоде ишемического инсульта

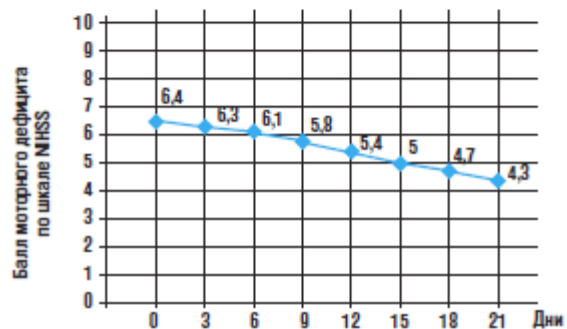


Рис. 2. Динамика средних значений моторного дефицита по шкале NIHSS у пациентов в остром периоде ОНМК по ишемическому типу

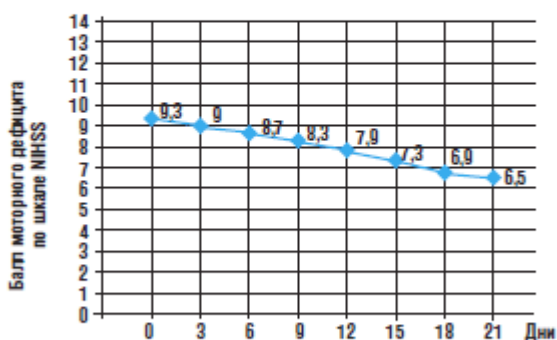


Рис. 3. Динамика средних значений общеклинического дефицита по шкале NIHSS у пациентов в остром периоде ОНМК по ишемическому типу

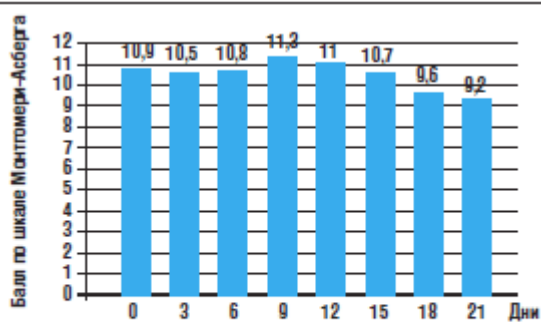


Рис. 4. Динамика средних значений по шкале Монтомери-Асберга для оценки депрессии (MADRS) у больных в остром периоде ОНМК

Литература

1. Акимов Г.А., Зинченко В.А. Некоторые стороны лечения гипоксии при сосудистых заболеваниях мозга. // Актуальные вопросы невропатологии и нейрохирургии. Таллин, 1984, № 1. С. 6–8.
2. Бадалян О.Л., Погосян А.С., Савенков А.А. и др. Применение препаратов Нейрокс и Церетон в комплексном лечении цереброваскулярных заболеваний // РМЖ. Электронное издание - http://www.rmj.ru/articles_7709.htm.
3. Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Гудкова Р.Г. Успехи и проблемы российской кардиохирургии // Здоровоохранение. 2012. № 3. С. 24–33.

4. Варакин М.А., Кипиани М.К., Мола-Заде Н.З. и др. Распространенность и структура ЦВЗ в различных регионах СССР по данным одномоментного эпидемиологического исследования // Неврология и психиатрия. 1990. № 11. С. 7–10.
5. Верещагин Н.В. и др. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997. 288 с.
6. Вознюк И.А., Одинак М.М., Кузнецов А.Н. Применение глиатилина у больных с острым нарушением мозгового кровообращения // Сосудистая патология нервной системы. СПб., 1998. С. 167–172.
7. Гусев Е.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. Электронное издание: <http://www.medee.ru/post/view/8931>
8. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий // Журн. неврол. и психиатр. 2007. № 8. С. 4–10.
9. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. II. Вторичная нейропротекция // Журн. невропат. и психиатр. 2002. Вып. 6. С. 3–19.
10. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. I. Первичная нейропротекция // Журн. неврол. и психиатр. 2002. Вып. 5. С. 3–17.
11. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Профилактика повторного ишемического инсульта // Consilium Medicum Украина. 2008. № 2. С. 96–99.
12. Ковалева Т.В. Кардиологические аспекты хирургического лечения сочетанного атеросклеротического поражения коронарных и каротидных артерий при асимптомном течении атеросклероза сонных артерий: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 2005. 23 с.
13. Мамчур В.И., Дронов С.Н., Жилук В.И. Церебропротекция: возможности медикаментозной защиты ишемизированного мозга // Рациональная фармакотерапия. 2008. № 3. Электронное издание: <http://rpht.com.ua/article/126.html>
14. Нугманова Н.П. Кардиocereбральные варианты гемодинамических расстройств при хронической сердечной недостаточности: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Саратов, 2010. 25 с.
15. Рожкова Т.И. Клинико-эпидемиологический анализ качества оказания медицинской помощи больным с инсультом в отдельных регионах Российской Федерации (по данным госпитального регистра): Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 2010. 27 с.
16. Савина М.А. Постинсультные депрессии: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 2006. 23 с.
17. Серегин В.И. Применение глиатилина и мексидола в интенсивной терапии тяжелого острого ишемического инсульта // Фарматека. 2006. № 5 (120).
18. Симоненко В.Б., Широков Е.А., Виленсий Б.С. Совершенствование профилактики инсульта требует пересмотра концепции факторов риска // Неврологический журнал. 2006. № 2. С. 39–44.
19. Скворцова В.И. Инсульт. Участие апоптоза в формировании инфаркта мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова (прил.). 2001. № 2. С. 12–19.
20. Скворцова В.И., Евзельман М.А. Ишемический инсульт. М.: Медицина, 2006. 421 с.
21. Смирнов В.Е. Распространенность сосудистых заболеваний головного мозга и значение некоторых факторов риска (эпидемиологическое исследование): автореф. дис... докт. мед. наук. М., 1977. 21 с.
22. Суслина З.А. Лечение ишемического инсульта // Лечение нервных болезней. 2000. № 1. С. 3–7.
23. Суслина З.А., Максимова М.Ю. Концепция нейропротекции: новые возможности ургентной терапии ишемического инсульта // Атмосфера. Нервные болезни. 2004. № 3. С. 4–7.
24. Суслина З.А., Фоякин А.В., Петрова Е.А. и др. Значение холтеровского мониторирования ЭКГ у больных в остром периоде ишемического инсульта // Тер. архив. 1997. № 4. С. 24–26.
25. Тонких Р.В. Моделирование и алгоритмизация иммунометаболических процессов при цереброваскулярных заболеваниях и инсульте с прогнозированием тяжести течения: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 2009. 25 с.
26. Фоякин А.В., Суслина З.А., Гераскина Л.А. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте. С-Пб: Инкарт, 2005. 224 с.
27. Чазова И.Е. Инсульт. Лечение артериальной гипертензии как профилактика ишемического инсульта // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова (прил.). 2001. № 3. С. 3–76.
28. Черний В.И. Холина альфосцерат: современный взгляд на возможности лечения острой церебральной недостаточности // Здоровье Украины. 2011. № 1. С. 20–21.
29. Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С. Реабилитация больных с постинсультной депрессией // Атмосфера. Нервные болезни. 2005. № 3. С. 22–24.
30. Шмырев В.И., Крыжановский С.М. Лечение ишемического инсульта: комплексная терапия холином альфосцератом и этилметилгидроксипиридина сукцинатом. Электронное издание: http://www.rmj.ru/articles_8032.htm
31. Яхно Н.Н., Валенкова В.А. О состоянии медицинской помощи больным с нарушениями мозгового кровообращения // Неврол. журн. 1999. Т 4, № 4. С. 44–45.
32. Chua H.C., Sen S., Cosgriff R.F. et al. Neurogenic ST depression in stroke // Clin. Neurol. Neurosurg. 1999. Vol. 101. P. 4–48.
33. Come P.C., Riley M.F., Bivas N.K. Roles of echocardiography and arrhythmia monitoring in the evaluation of patients with suspected systemic embolism // Ann. Neurol. 1983. Vol. 3. P. 527–531.
34. Feidin V.L., Lawes C.M., Bennett D.A., Anderson C.S. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century // Lancet. Neurol. 2003. Vol. 2. P. 43–53.
35. Gorelick P.B. New horizons for stroke prevention: PROGRESS and HOPE // Lancet. Neurol. 2002. Vol. 1. P. 149–156.
36. Lane R.D., Wallace J.D., Petrovsky P.P. et al. Supraventricular tachycardia in patients with right hemisphere strokes //

Stroke. 1992. Vol. 23. P. 362–366.

37. Maniega S.M., Cvorovic V., Armitage P.A. Choline and Creatine Are Not Reliable Denominators for Calculating Metabolite Ratios in Acute Ischemic Stroke // Stroke. 2008. Vol. 39. P. 123–131.

38. Miglio G., Varsaldi F., Francioli E. et al. Cabergoline protects SH-SY5Y neuronal cells in an in vitro model of ischemia // Eur. J. Pharmacol. 2004. Vol. 12, № 489 (3). P. 157–165.

39. Muccioli G., Ghe C., Faccani G. Prolactin receptors in human meningiomas: characterization and biological role // J. Endocrinol. 1997. Vol. 6.1, № 53(3). P. 71–365.

40. Nickerson C., Drago R. Antiatherogenic effects of captopril in the watanabe heritable hyperlipidemic rabbit // Hypertens. 1990. Vol. 15. P. 32–33.

41. Robertus H., Bisschops C., Kappelle J. et al. Hemodynamic and Metabolic Changes in Transient Ischemic Attack Patients // Stroke. 2002. Vol. 33. P. 110–115.

42. Rutgers D.R., P. van Osch M.J., Kappelle L.J. et al. Cerebral Hemodynamics and Metabolism in Patients With Symptomatic Occlusion of the Internal Carotid Artery // Stroke. 2003. Vol. 34. P. 648–652.

43. Schettini A., Monig I., Moreshead G. Influence of cerebral vascular factors on brain relative tissue stiffness // Intracranial pressure. Berlin-New-York. 1972. P. 27–32.

Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский

журнал): http://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Specifika_neyroprotektornoy_terapii_u_pacientov_s_ONMK_na_fone_destabilizacii_hronicheskoy_kardialnoy_patologii/?print_page=Y#ixzz5F670p1qt