

Когнитивные нарушения у больных с цереброваскулярной патологией

Д.м.н. *А.Н. Боголепова*

Когнитивные функции представляют собой одни из самых сложно организованных функций головного мозга. Благодаря им обеспечивается взаимодействие и контакт индивидуума с окружающим миром, включающие такие процессы, как восприятие, память, внимание, двигательные навыки, речь, мышление.

В последние годы отмечена четкая тенденция роста числа больных с когнитивными расстройствами, которая настолько значима, что для их определения стал даже использоваться термин «болезнь века». Наряду с большой распространенностью когнитивные нарушения имеют огромную социально-экономическую значимость. Возникающие расстройства приводят к снижению качества жизни, нарушению социальной и профессиональной деятельности человека, а в ряде случаев к инвалидизации пациента и развитию у него полной зависимости от окружающих.

В процессе старения чаще после 50 лет могут отмечаться незначительные расстройства когнитивных функций, фиксируемые только с помощью чувствительных нейропсихологических тестов. В первую очередь это затрагивает функции памяти. С возрастом снижается способность к обучению – лица пожилого и старческого возраста хуже усваивают новую информацию. Достаточно часто могут быть нарушения внимания. Уменьшается быстрота реакции на внешние стимулы и способность длительное время концентрировать внимание. Нередко отмечаются трудности перехода с одного вида деятельности на другой [1]. Подобные изменения могут быть обусловлены нарушением нейродинамики психических процессов, связанным с дисфункцией глубоких отделов головного мозга [2].

При развитии патологического процесса в головном мозге могут возникать нарушения когнитивных функций различной выраженности от умеренного когнитивного расстройства до деменции. При умеренном когнитивном расстройстве нарушения в одной или нескольких когнитивных сферах выходят за рамки возрастной нормы, но не ограничивают повседневную активность [3]. На этой стадии присутствуют субъективные и объективные нейропсихологические нарушения, которые отмечаются при относительной сохранности общего интеллектуального уровня и имеют в основе органическое пораже-

ние головного мозга. Диагностика умеренных когнитивных расстройств особенно важна, так как именно на этой стадии особенно эффективны терапевтические вмешательства. Кроме того умеренные когнитивные расстройства являются достаточно распространенной патологией, которая выявляется примерно у 12–20% пожилых лиц [4].

В случае дальнейшего прогрессирования поражения мозга возникает синдром деменции, представляющий множественный дефицит высших корковых функций, приводящий к ухудшению профессионального или социального функционирования. Частота развития деменции в развитых странах составляет около 5–6% среди лиц старше 65 лет [5]. При этом примерно 50–66% всех случаев деменции не диагностируется [6].

Среди причин развития выраженного когнитивного снижения цереброваскулярная патология занимает одно из ведущих мест. Частота развития сосудистой деменции составляет около 17–18% от всех деменций. Особенно высока частота развития когнитивного снижения после инсульта. Мета-анализ 30 исследований, опубликованных с 1950 по 2009 г., показал, что частота постинсультной деменции у больных с первым инсультом колеблется от 7,4% (4,8–10,0) в популяционных исследованиях до 41,3% (29,6–53,1) в госпитальных. У 10% больных деменция обнаруживается до первого инсульта, у 10% – развивается сразу после первого инсульта и более чем у трети – после повторного инсульта [7]. Однако даже в случаях постинсультной деменции инсульт может рассматриваться как непосредственная причина деменции лишь у 50% больных с постинсультной деменцией [8]. В остальных случаях имеются морфологические данные, позволяющие говорить о развитии смешанной деменции, которая чаще всего подразумевает сочетание у больного болезни Альцгеймера и церебро-васкулярных поражений [9]. Однако концепция смешанной деменции распространяется также на комбинацию сосудистой деменции с другими нейродегенеративными поражениями [10].

Продолжающийся рост числа больных с цереброваскулярной патологией на фоне увеличения продолжительности жизни в большинстве экономически развитых стран мира неизбежно приведет к увеличению количества пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями [11].

Патофизиологически в основе сосудистого поражения головного мозга и развития дисциркуляторной энцефалопатии могут лежать либо медленно прогрессирующая хроническая недостаточность мозгового кровообращения, либо повторные острые эпизоды церебральной ишемии, в результате которой возникают церебральные инфаркты.

Различные механизмы, лежащие в основе развития сосудистого поражения, в большой мере определяют гетерогенность клинических проявлений дисциркуляторной энцефалопатии. В то же время прослеживаются некоторые общие закономерности развития когнитивных расстройств. Основными компонентами когнитивного дефицита, как на стадии умеренного когнитивного расстройства, так и на стадии деменции, чаще всего являются нарушения регуляторных когнитивных функций, связанные с дисфункцией лобных долей. Кроме того, дизрегуляторный когнитивный дефект может сопровождаться и нарушением операциональных функций (речи, праксиса, гнозиса), связанный с вовлечением в патологический процесс корковых или подкорковых отделов [12].

В целом для сосудистых когнитивных расстройств характерно преобладание нейропсихологических симптомов лобной дисфункции над нарушениями памяти. Развиваются такие нарушения, как снижение времени реакций, снижение инициативности, трудности концентрации внимания, нарушение абстрактного мышления, нарушение программирования и структурирования действий, расстройство социального поведения, персеверации. Может быть нарушение способности контролировать и регулировать собственную активность, замечать и исправлять собственные ошибки (обеспокоенность больного состоянием своей памяти, способность вовремя замечать и исправлять свои ошибки при выполнении тестов) [13].

Для сосудистой мозговой недостаточности и заболеваний с преимущественным поражением базальных ганглиев более характерны интеллектуальная инертность, брадифрения и снижение концентрации внимания [14].

В целом умеренные когнитивные нарушения при цереброваскулярном поражении характеризуются как дизрегуляторный (лобный) тип с преобладанием дисфункции лобных долей, которая может быть связана с первичной патологией лобной коры или является вторичной по отношению к патологии глубинных структур (подкорково-лобный синдром). При этом типе возможно вторичное снижение памяти с дефектом воспроизведения, но сохранным узнаванием и опосредованным запоминанием; характерно также

снижение речевой активности (особенно уменьшение числа фонетически опосредованных ассоциаций). Другим вариантом может быть комбинированный (мультифункциональный) тип умеренного когнитивного расстройства, характеризующийся сочетанием амнестического синдрома гиппокампального типа (с нарушением воспроизведения и узнавания) с нарушением регуляторных или других когнитивных функций [15].

В основе развития когнитивного дефицита при цереброваскулярном поражении могут лежать как поражение магистральных артерий головы (макроангиопатия), возникающее в результате атеросклероза, так и значимое страдание сосудов относительно малого калибра (микроангиопатия). Наиболее распространенной причиной микроангиопатии является артериальная гипертензия, однако она может быть результатом также амилоидной ангиопатии, сахарного диабета и т.д. В каждом случае когнитивный дефицит имеет свои отличительные особенности.

Патогенетически сосудистые когнитивные нарушения могут быть обусловлены развитием ишемических очагов, лакунарных инфарктов и лейкоареозом (см. таблицу). У больных с поражением крупных артерий развиваются очаги инфарктов, которые при достижении определенного критического объема поврежденной мозговой ткани, приводят к состоянию мультиинфарктной деменции. Когнитивные расстройства в этом случае соответствуют симптомам, связанным с локализацией очагов, и сопровождаются выраженными двигательными и чувствительными нарушениями.

Классификация сосудистой деменции	
Патогенетические варианты сосудистой деменции	Мультиинфарктная деменция Деменция в результате единичного инфаркта в стратегической зоне Подкорковая деменция лакунарные инфаркты изменения белого вещества
Клинические формы сосудистой патологии	Острое нарушение мозгового кровообращения (постинсультная деменция) Хроническая недостаточность мозгового кровообращения (дисциркуляторная энцефалопатия)

При развитии одиночного инфаркта в зонах, являющихся значимыми, «стратегическими», также могут отмечаться когнитивные расстройства, достигающие степени деменции. Такими стратегически важными для когнитивных функций являются таламус, медио-базальные отделы лобной и височной долей, гиппокамп, угловая извилина. Риск развития деменции значительно повышается при наличии у больного сочетанного поражения корковых и под-

корковых образований, например, инфаркта таламуса с поражением корковых отделов.

Однако в последнее время появились данные, демонстрирующие, что в развитии постинсультных когнитивных расстройств имеют значение не только перенесенный инсульт, но и предшествующее сосудистое поражение головного мозга («немые» инфаркты, лейкоареоз), а также сочетанное дегенеративное заболевание, например, болезнь Альцгеймера [16]. Это подтверждается обнаружением у больных с первым клинически значимым инсультом изменений белого вещества и подкорковых образований, а также атрофических изменений [16].

Атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы также приводит к развитию корковой атрофии [17].

Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии лучше других проявлений коррелируют с объемом пораженной мозговой ткани и зачастую определяют общую тяжесть состояния [18].

Одним из важнейших факторов, приводящих к развитию когнитивных нарушений, является поражение белого вещества и подкорковые ишемические очаги, которые приводят к нарушению корково-корковых и корково-подкорковых связей, проявляющееся дисрегуляторными и нейродинамическими расстройствами когнитивных функций [17]. По данным сопоставления клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии выраженность когнитивных расстройств в значительной степени определялась распространенностью лейкоареоза [19]. При этом для структуры нейропсихологического дефицита определенную роль играет регионарное распределение поражения белого вещества с вовлечением лобных долей. Распространенность поражения также представляет определенный интерес. Умеренный дисрегуляторный когнитивный дефект при дисциркуляторной энцефалопатии обычно развивается на фоне достаточно обширного диффузного поражения белого вещества (объем которого обычно превышает 10% от объема белого вещества полушарий) либо множественных двусторонних лакунарных очагов [15].

В основе диффузных изменений белого вещества лежат микроинфаркты и демиелинизация. Основу лейкоареоза и лакунарных инфарктов составляет снижение перфузии, вследствие распространенных стенозов и окклюзий мелких мозговых артерий [20].

Также большую роль играет локализация лакунарных инфарктов и степень расширения боковых желудочков и их передних рогов.

Поскольку головной мозг имеет колоссальные энергетические потребности, обусловленные особенностями его метаболизма, необходимостью пе-

редачи и обработки информации, и является самой энергоемкой тканью у человека, нарушение адекватности тканевой перфузии и оксигенации приводит к значимым последствиям. Структуры, обеспечивающие адекватное протекание когнитивных процессов, являются одними из наиболее чувствительных к действию повреждающих факторов, в первую очередь, гипоксии.

Непосредственно после снижения перфузии головного мозга происходит снижение метаболизма нейронов. При уменьшении мозгового кровотока на 50% и более отмечается редукция синтеза белка. При дальнейшем уменьшении перфузии мозга окислительное фосфорилирование глюкозы замещается на анаэробный гликолиз, при котором вырабатывается лишь 5% АТФ, образующейся при аэробном гликолизе [21]. Несмотря на высокую интенсивность анаэробного гликолиза, концентрация АТФ падает и развивается функциональная недостаточность нервных клеток. Происходит нарушение функционирования мембранного ионного насоса и избыточное поступление кальция в клетку. Это приводит к активации катаболических ферментов, таких, как киназы, кальмодулин, протеиназы, липазы; высвобождению свободных радикалов и повреждению митохондриальных и клеточных мембран. Происходит активация реактивных метаболитов кислорода. Нарушение функций митохондриальной мембраны, наряду с другими факторами, индуцирует начало молекулярного каскада реакций запрограммированной гибели клеток (апоптоза) [21]. Реакции оксидантного стресса тесно связаны с глутаматной эксайтотоксичностью. Возникает усугубление нарушений энергезависимого ионного транспорта, ингибируется фермент глутаминсинтетаза, что приводит к нарушению обратного захвата глутамата и накоплению его в синаптической щели. Происходит изменение структуры рецепторных белков. Это неизбежно приводит к усугублению реакций глутамат-кальциевого каскада и более быстрой гибели клетки [22]. Таким образом, гипоксия нервных клеток запускает все три основных механизма гибели: глутаматергическую эксайтотоксичность, оксидантный стресс и апоптоз, которые взаимосвязаны между собой, и при развитии ишемии взаимно потенцируются.

Особенно высокая подверженность головного мозга развитию оксидантного стресса обусловлена тем, что наряду с высокой интенсивностью окислительного метаболизма, нервная ткань отличается относительно низкой активностью собственных ферментативных антиоксидантных систем [22].

Одним из ведущих направлений терапии цереброваскулярной патологии является использование средств, уменьшающих степень повреждения мозго-

вой ткани в условиях гипоксии, — нейропротекторов. К нейропротективной терапии в полной мере можно отнести препараты, действие которых направлено на уменьшение интенсивности свободно-радикального и перекисного окисления липидов, — антиоксиданты.

Ярким представителем группы антиоксидантов, нашедших широкое применение в неврологии, является отечественный препарат Мексидол. Мексидол представляет собой соль эмоксипина и янтарной кислоты. Действие Мексидола направлено прежде всего на процессы свободно-радикального окисления в биомембранах и внутри клетки. Препарат тормозит перекисное окисление липидов и свободнорадикальные процессы, активирует внутреннюю защитную антиоксидантную систему организма, в результате чего достоверно уменьшается выраженность процессов оксидантного стресса. Воздействие на мембраны осуществляется за счет повышения содержания полярных фракций липидов и снижения соотношения холестерина/фосфолипиды, что свидетельствует о его липидрегулирующих свойствах; вызывает перемещение структурных переходов в область низких температур, т. е. уменьшается вязкость мембраны и увеличивается их текучесть; повышает соотношение липид–белок [23].

Также препарат оказывает ноотропное действие за счет антиоксидантной активности и мембраномодулирующего эффекта. Как и все 3-оксипиридины Мексидол способствует стабилизации клеточных мембран, а также активирует сукцинатоксидантный путь окисления. Мексидол является антигипоксантом прямого энергизирующего действия. Вследствие выраженного действия на церебральный метаболизм и кровоснабжение головного мозга, его применение способствует повышению резистентности ткани к гипоксии, снижению выраженности клинических проявлений при цереброваскулярной патологии.

Мембранотропное действие Мексидола распространяется также на мембраны клеток крови — эритроцитов и тромбоцитов, что позволяет препарату оказывать достаточно значимое сосудистое действие.

Терапия препаратом способствует восстановлению собственной антиоксидантной защиты, что было подтверждено при обследовании больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения, показавшему, что после курса лечения Мексидолом в дозе 300 мг/сут (утром по 4,0 мл 5% раствора в/в кап и вечером — 2,0 мл 5% раствора в/м) отмечалось достоверное повышение резистентности липопротеиновых структур к перекисному окислению. Интересно, что максимальный терапевтический эффект Мексидола наблюдался у больных с из-

начально повышенным содержанием продуктов перекисного окисления липидов и истощенной антиоксидантной защитой, что указывает на значение окислительного стресса в патогенезе хронических цереброваскулярных заболеваний [24].

В остром периоде ишемического инсульта на фоне терапии Мексидолом в дозе 300 мг/сут отмечено повышение активности антиоксидантной системы (проведено исследование ферментов супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы) и увеличение активности сукцинатдегидрогеназы в дыхательной цепи митохондрий [25].

В исследованиях НИИ Неврологии при анализе данных ОФЭКТ было показано визуальное увеличение мозгового кровотока в результате курса лечения Мексидолом, которое было наиболее выражено в областях гипоперфузии, причем в зонах с изначально наиболее выраженной редуцией мозгового кровотока отмечалось более значимое улучшение перфузии. Наиболее часто подобными областями являлись лобные и височные отделы больших полушарий. Такое воздействие можно объяснить наличием у препарата умеренного антиагрегантного действия, а также модулирующим эффектом в отношении атромбогенных свойств эндотелия сосудистой стенки [24].

При исследовании состояния когнитивных функций у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью на фоне терапии Мексидолом наиболее значимые изменения обнаружены со стороны внимания и памяти, которые играют одну из главенствующих ролей в осуществлении всей психической деятельности. Отмечено уменьшение проявлений апатии и депрессии, что также в определенной степени способствует улучшению когнитивных функций [26, 27]. Положительное влияние Мексидола на когнитивные функции подтверждено значимой динамикой общего балла по шкале MMSE через 2 мес терапии, улучшением сна, снижением утомляемости и эмоциональной лабильности [28]. Положительное действие на эмоциональную сферу, анксиолитический эффект Мексидола могут объясняться тем, что, не имея прямого аффинита к бензодиазепиновым и ГАМК-рецепторам, Мексидол оказывает на них модифицирующее действие [23].

В многочисленных исследованиях разных периодов ишемического инсульта была убедительно доказана эффективность Мексидола в отношении выраженности когнитивного дефицита. Применение препарата способствовало более быстрому и полноценному регрессу когнитивных нарушений [29, 30].

Мексидол достоверно улучшал результаты реабилитации, способствуя как увеличению степени восстановления неврологических функций больных

после инсульта, так и повышению уровня их бытовой адаптации [31].

Результаты проведенных исследований позволили рекомендовать назначение Мексидола в раннем восстановительном периоде в/в капельно по 200-500 мг 2-4 раза в сутки в течение 10-14 дней, в позднем восстановительном периоде — в/м по 200-250 мг 2-3 раза в сутки 2 недели, в дальнейшем — по 125-250 мг 3 раза в сутки на протяжении 2-6 недель.

Была продемонстрирована положительная динамика со стороны когнитивных функций у больных, оперированных по поводу стенозирующих поражений магистральных артерий головы, которая подтверждалась уменьшением латентности когнитивного вызванного потенциала Р-300. Использование Мексидола в до- и послеоперационном лечении больных с гемодинамически значимой патологией экстракраниальных артерий повышало безопасность хирургического вмешательства и уменьшало выраженность постоперационного гиперперфузионного синдрома. При этом улучшались адаптационно-компенсаторные возможности организма, устойчивость головного мозга к хронической ишемии и резким изменениям объемного мозгового кровотока [32].

Нейрофизиологические исследования подтвердили позитивное влияние препарата на головной мозг. У больных с дисциркуляторной энцефалопатией отмечено увеличение мощности спектра биоэлектрической активности за счет альфа- и бета-диапазонов [26]. При острой недостаточности мозгового кровотока отмечалась нормализация биоэлектрической активности головного мозга в виде уменьшения выраженности диффузных изменений и межполушарной асимметрии, более высокой средней частоты реакции усвоения ритма, возрастания частотного коэффициента и уменьшения очага медленноволновой активности [30]. Эти результаты косвенно подтверждают нейропротекторное действие препарата.

Таким образом, использование препарата Мексидол в комплексной терапии когнитивных нарушений у больных с цереброваскулярной патологией является обоснованным и клинически доказанным. Применение Мексидола характеризуется высоким профилем безопасности, хорошей переносимостью, полной совместимостью с другими лекарственными средствами.

Список литературы

1. Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения. Consilium Medicum 2004, т.6, №2, 149-154.
2. Захаров В.В. Когнитивные нарушения. Возрастные нарушения памяти и внимания. Consilium Medicum 2005; т.7, №8: 697-701.
3. Petersen R.S., Stevens J.C., Ganguli M. et al. Mild cognitive impairment (and evidence-based review). Neurology 2001; 56: 1131-1142.

4. Rockwood K., Wentzel C., Hachinski V. et al. Prevalence and onset of vascular cognitive impairment. Neurology. 2000; 54: 447-451.
5. Wimo A., Winblad B., Aguero-Torres H., von Strauss E. The magnitude of dementia occurrence in the world. Alzheimer Dis Assoc 2003; 17: 63-67.
6. Boustani M., Peterson B., Hanson L., Harris R., Lohr K.N. U.S. Preventive Services Task Force Screening for Dementia in Primary Care, Release Date: June 2003.
7. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2009 Nov;8(11):1006-1018.
8. Pasquier F., Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? J Neurol, 1997, Vol.244, 135-142.
9. Zekry D., Duyckaerts C., Hauw J.J. Mixed dementia: a neuropathologic point of view. Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2005 Dec; 3(4):251-259.
10. Feldman H., Hogan D., Kertesz A., Montgomery P. The diagnosis of «mixed» dementia in the Consortium for the Investigation of Vascular Impairment of Cognition (CIVIC). Ann N Y Acad Sci. 2000 Apr; 903: 522-528.
11. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М., 2005, 71 с.
12. Левин О.С. Диагностика и лечение деменций в клинической практике. М., Медпресс-информ, 2010, 256 с.
13. Дамулин И.В. Когнитивные нарушения сосудистого генеза: клинические и терапевтические аспекты Трудный пациент 2006, №7, 53-58.
14. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГЕОТАР-Мед, 2003; 150 с.
15. Левин О.С., Голубева Л.В. Когнитивные расстройства. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты Consilium Medicum, 2006, 12, 106-110.
16. Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю., Парфенов В.А., Яхно Н.Н. Постинсультные когнитивные нарушения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова Инсульт. Приложение к журналу, 2008, вып. 22, с. 16-21.
17. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврологический журнал, 2006, приложение 1, 4-12.
18. Левин О.С. Диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии. Методические рекомендации. М., 2010, 8 с.
19. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2 : когнитивные нарушения. Неврологический журнал. 2001, т.6, №3, 10-19.
20. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шапаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). М., Гэотар-медиа, 221 с.
21. Тул Д.Ф. Сосудистые заболевания головного мозга. Руководство для врачей. Перевод с англ. под ред. Гусева Е.И., Гехт А.Б., Москва, Гэотар, 2007.
22. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М., 2001.
23. Воронина Т.А. Мексидол : основные нейропсихотропные эффекты и механизмы действия. Армата, 2009, №6, 28-31.
24. Смирнова И.Н., Фёдорова Т.Н., Танашия М.М., Суслина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Атмосфера. Нервные болезни, 2006, 1, 33-36.
25. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р., Бодыхов М.К. с соавт. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. Журнал неврологии и психиатрии им Корсакова С.С. Инсульт. 2006, 18, 47-54.
26. Штекаури С.А. Современные возможности антиокси-

дантной терапии и опыт лечения мексидолом больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006, приложение 1, 156-158.

27. Янишевский С.Н. Опыт применения препарата «Мексидол» в лечении хронической недостаточности мозгового кровообращения у пациентов со стенозирующе-окклюзирующим поражением магистральных брахицефальных сосудов. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006, приложение 1, 159-163.

28. Гашилова Ф.Ф. Опыт применения препарата «Мексидол» для лечения когнитивных расстройств у больных с цереброваскулярными заболеваниями головного мозга и болезнью Паркинсона. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006, приложение 1, 17-21.

29. Иванова Н.Е. Эффективность применения Мексидола

при констриктивно-стенотической артериопатии. Стандарты лечения, №3, июнь, 2010, 10-14.

30. Румянцева С.А., Евсеев В.Н., Елисеев Е.В. Антиоксидантная терапия при остром ишемическом инсульте. Атмосфера. Нервные болезни, 2009, 3, 8-12.

31. Ковальчук В. В., Скородец А. А. Возможности мексидола при в восстановлении пациентов после инсульта. Медлайн-экспресс. 2009, № 4-5 (203), 4-6.

32. Кандыба Д.В., Жулев Н.М., Сокурченко Г.Ю., Маркова О.С., Николаева О.Ю., Зуева О.Н. Применение мексидола в комплексном консервативном и ангиохирургическом лечении ишемических нарушений мозгового кровообращения экстракраниального генеза. Фарматека, 2006, 7, 120-125.