Опыт применения Милдроната при ишемическом инсульте

М.Ю. Максимова, профессор, **М.М. Танашян,** профессор, **Т.Н. Федорова,** д.б.н., **О.Е. Гурьянова,** к.м.н.
ФГБНУ НЦН, Москва

Резюме. Цель: *оценить эффективность Милдроната у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ).*
Материалы и методы. *В исследование было включено 60 пациентов в возрасте от 42 до 75 лет с ИИ в бассейне внутренней сонной артерии в течение от 24 до 48 ч с момента развития неврологических нарушений. Оценку эффективности Милдроната проводили сравнительным методом. Все больные получали антиагрегантную, гиполипидемическую, гипотензивную и гипогликемическую терапию. 30 больным назначали Милдронат® в дозе 1000 мг/сут в/в капельно в течение 21 сут с продолжением его приема внутрь по 1000 мг/сут в течение 8 недель.*
Результаты. *Исследование через 21 сут лечения показало статистически значимые различия в результатах между группами лечения и контроля (по критерию Манна–Уитни), различными при оценке по шкале NIHSS (p=0,003), по модифицированной шкале Рэнкина (p=0,001) и индексу Бартел (p=0,001). Биохимической основой эффективности Милдроната является его антиоксидантная активность: препарат снижает процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и повышает уровень эндогенных антиоксидантов. В раннем восстановительном периоде ИИ прием Милдроната в дозе 1000 мг/сут способствовал увеличению общей активности пациентов и улучшал внимание. У пациентов повысился темп выполнения заданий, переключаемость, улучшилась память. Эти функции восстанавливаются в связи с улучшением нейродинамического фона. Данные нейропсихологического исследования также свидетельствуют об улучшении оперативной памяти и внимания.*
Заключение. *У пациентов с ИИ под влиянием Милдроната уменьшается степень тяжести неврологических нарушений. Милдронат® обладает антиоксидантной и нейропротективной активностью.*

Ключевые слова: *ишемический инсульт, нейропротекция, Милдронат®.*

Для цитирования: *Максимова М.Ю., Танашян М.М., Федорова Т.Н., Гурьянова О.Е. Опыт применения Милдроната при ишемическом инсульте. Medica mente, 2019; 5(1): 22–27. DOI: 10.25697/MM.2019.01.05.*

Experience with Mildronate in ischemic stroke

M.Yu. Maksimova, M.M. Tanashyan, T.N. Fedorova, O.E. Guryanova
Research Center of Neurology, Moscow

Abstract. The aim of the study: *to investigate efficacy of Mildronate in patients with ischemic stroke (IS).*
Materials and methods. *60 patients aged from 42 to 75 years with IS in the arteries of the carotid system within 24-48 hours of the development of neurological symptoms were included in the study. The study of the clinical efficacy of the drug Mildronate was conducted by comparative method. All patients received basic antiplatelet, hypolipidemic, antihypertensive, hypoglycemic therapy. 30 patients were prescribed Mildronate at a dose of 1000 mg/day intravenously for 21 days with continued ingestion of 1000 mg/day for 8 weeks.*
Results. *After 21 days, the studied groups of patients were statistically significantly (by the Mann-Whitney test) different when evaluated on the NIHSS (p = 0.003), on the modified Rankin scale (p = 0.001) and on the Bartel index (p = 0.001). The biochemical basis of the therapeutic action of Mildronate is its antioxidant activity: Mildronate reduces changes in lipid peroxidation, increases the content of endogenous antioxidants. Taking Mildronate 1000 mg/day in the early recovery period of IS contributes to an increase in overall activity, attention. Patients increase the pace of assignments, switchability, memory improves. These functions are restored, obviously, in connection with the general improvement of the neurodynamic background. The data of neuropsychological research also indicate an improvement in cognitive functions, namely, memory and attention.*
Conclusion. *The severity of neurological disorders in patients with IS reduces under the influence of Mildronate. Mildronate has antioxidant and neuroprotective activity.*

Key words: *ischemic stroke, neuroprotection, Mildronate.*

For citation: *Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M., Fedorova T.N., Guryanova O.E. Experience with Mildronate in ischemic stroke. Medica mente, 2019; 5(1): 22–27. DOI: 10.25697/MM.2019.01.05.*

Благодаря клиническим и экспериментальным исследованиям значительно улучшилось понимание патофизиологии ишемии мозга. В результате экспериментов на культуре клеток, моделях ишемии мозга были описаны такие сложные механизмы, как эксайтотоксичность, окислительный стресс, периинфарктная деполяризация, воспаление, апоптоз [1, 2]. Несмотря на впечатляющие результаты, полученные в экспериментах по нейропротекции на животных моделях, доклинические исследования по терапии инсульта к настоящему времени оказались безуспешными. Тем не менее, понимание сложных биохимических каскадов и разработка терапевтических страте-

гий остаются основой для успешного лечения инсульта в будущем [3, 4].

Ишемия мозга представляет собой сложное сочетание нейрохимических процессов, в основе патофизиологии которого лежат гипоксия, гипогликемия и ацидоз. Основную опасность для нервных клеток при очаговой ишемии мозга представляют три процесса: истощение энергетических ресурсов, избыточное накопление возбуждающих аминокислот, обладающих нейротоксическим действием, и образование активных форм кислорода (АФК), связанное с утечкой электронов, накапливающихся на промежуточных этапах дыхательной цепи. Нарушение энергетического метаболизма приводит к изменению трансмембранных ионных потоков и накоплению кальция в нейронах. Одновременно развивается атака АФК белков, нуклеиновых кислот и липидов, протекающая по механизму свободнорадикального окисления [5].

Кислород жизненно необходим для роста и развития аэробных организмов. Однако повышение концентрации O_2 в среде выше уровня, характерного для атмосферного воздуха, становится токсичным. Токсические эффекты кислорода определяются обладающими высокой реакционной активностью кислородными радикалами, которые образуются в клетках в результате нормальных метаболических реакций и вследствие нарушения снабжения тканей кислородом. Их содержание на низком стационарном уровне поддерживается благодаря наличию в организме эндогенной антиоксидантной системы, необходимой для контроля уровня свободных радикалов и предотвращения свободнорадикальных реакций. В ее состав входят как низкомолекулярные антиоксиданты (витамин Е, убихинол, каротиноиды, витамин С, карнозин, таурин, мочевая кислота, билирубин, глутатион и др.), так и белки-ферменты (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза, ферритин, трансферрин, церулоплазмин, альбумин и др.) [1, 5].

При нормальном метаболизме кислородные радикалы не накапливаются в клетках. Однако их содержание может увеличиваться, если повышается скорость образования свободных радикалов или эндогенная антиоксидантная система не в состоянии нормализовать клеточный уровень АФК. Эти условия приводят к образованию других химически активных соединений. По этой причине стойкое увеличение в клетках уровня свободных радикалов и продуктов их взаимодействия с компонентами клетки создает условия для окислительного стресса. Молекулярной мишенью для действия свободных радикалов являются липиды, белки и ДНК. Наступающие в условиях окислительного стресса нарушения образования и превращений свободных радикалов могут оказаться губительными для клетки, поскольку включаются специальные механизмы, приводящие к клеточной смерти путем апоптоза и некроза [6].

Нарушение регуляторных механизмов, представленных ферментами антирадикальной защиты (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза) и клеточными антиоксидантами (аскорбиновая кислота, глутатион, α-токоферол), содержание которых значительно снижается в условиях ишемии мозга, приводит к неуправляемой и некомпенсированной активации процессов ПОЛ. Повреждение нейрональных мембран в результате окислительной атаки на ключевые рецепторы нервной ткани ведет к повышенному высвобождению эксайтотоксических медиаторов: глутамата, серотонина, катехоламинов, открыванию ионных каналов и быстрому накоплению ионов Ca^{2+} в нейронах. В результате наблюдается активация целого ряда ферментных систем – фосфолипаз и протеиназ, а также специфическая активация NO-синтазы и кальпаина. Все эти процессы приводят к существенному изменению метаболизма и повреждению нейронов. В случае невозможности нейтрализовать избыток АФК происходит активация каскада реакций, вызывающих или хаотичную (по типу некроза), или программированную (апоптоз) смерть клетки. При этом дезорганизация энергетического метаболизма и истощение клеточного запаса АТФ в процессе реализации программы апоптоза может привести к изменению этой программы и замещению апоптоза некрозом. Преимущественный характер гибели нейронов определяется рядом факторов, включающих тяжесть ишемии мозга, уровень внутриклеточного Ca^{2+}, содержание трофических факторов и др. По современным представлениям, в активации генетически детерминированного апоптозного каскада, включающего экспрессию проапоптозных генов, апоптоз-генерирующих белков и активацию каспаз, участвуют эксайтотоксичность, цепные реакции ПОЛ мембран, постишемическое воспаление, повреждение митохондрий и другие патофизиологические механизмы. Показано, что некроз является основным механизмом гибели нервной ткани при острой ишемии, связанной с длительной окклюзией сосудов мозга, в то время как при легком и отсроченном повреждении, особенно в области ишемической пенумбры, преобладает апоптоз [5, 7].

Опасность развития окислительного стресса в мозге определяется значительной интенсивностью окислительного метаболизма в нем. Мозг человека, составляющий 2% от общей массы тела, утилизирует 20–25% всего потребляемого кислорода, при этом интенсивность его потребления нейронами в десятки и сотни раз превышает таковую в клетках других тканей и органов (350–450 мкл кислорода на 1 г ткани мозга в 1 мин по сравнению с 70–90 мкл кислорода на 1 г ткани сердца и 1,6–2,4 мкл кислорода на 1 г скелетной мускулатуры). Этот уровень так велик, что превращение 0,1% метаболизируемого нейронами кислорода в активный радикал является токсичным для нервной ткани. Во многом это определяется высоким содержанием в мембранах нервных клеток легко окисляемых липидов с полиненасыщенными жирными кислотами (типа арахидоновой кислоты и докозагексаеновой кислоты), наличием катализаторов свободнорадикальных реакций – ионов металлов с переменной валентностью (меди и железа), а также низкой активностью специализированных ферментных систем и недостаточным уровнем эндогенных низкомолекулярных антиоксидантов. Вместе с тем, любое повреждение мозга может привести к развитию свободнорадикальных реакций с усиленным образованием и накоплением высокотоксичных продуктов этих реакций [5, 7].

Таким образом, головной мозг наиболее чувствителен к накоплению групп свободнорадикальных соединений и метаболитов кислорода, что связано с блоком SH-ферментов и их инактивацией, гидроксилированием ДНК, развитием различных мутаций, резким усилением процесса ПОЛ, дестабилизацией мембран. Неуправляемая и некомпенсированная активация ПОЛ, истощение запаса эндогенных антиоксидантов и нарушение регуляции антирадикальной защиты считают главными причинами гибели нейронов в очаге ишемии [4, 5].

Наиболее актуальная проблема современной неврологии – своевременное устранение факторов, способствую-

щих гибели нервных клеток. Однако восстановление снабжения тканей кислородом может спровоцировать неуправляемое накопление АФК, что приведет к окислительному стрессу. Поэтому важно найти механизмы избирательной регуляции действия свободных радикалов и цитотоксинов. Использование антиоксидантных соединений и ферментов, способных понижать уровень свободных радикалов в ткани мозга, может решить эту проблему. Из всех известных антиоксидантов наиболее подходящими для этого представляются низкомолекулярные природные или синтетические соединения, способные проникать через гематоэнцефалический барьер и не образовывать токсических метаболитов.

В повседневной клинической практике восстановление мозгового кровотока и нейропротекцию проводят параллельно. Однако если восстановление мозгового кровотока часто ограничивается 4,5 ч с момента развития ИИ, то нейропротекция не имеет временны́х ограничений [3, 4].

Целесообразность применения препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами, доказана в эксперименте. Значимых клинических доказательств эффективности большинства антиоксидантных препаратов до настоящего времени не получено [7–9].

Большое значение имеет поиск антиоксидантов, способных включиться в защиту мозга от окислительного стресса, среди них мельдоний (3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат) – конкурентный ингибитор γ-бутиробетаингидроксилазы, синтезированный в 1972 г., выпускается латвийской компанией «Гриндекс» (**Милдронат®**). Накоплен большой опыт его применения в лечении ишемической болезни сердца [10].

В последние годы опубликован целый ряд экспериментальных и клинических исследований, которые пополнили наши представления о механизмах действия мельдония на ткань мозга и возможностях его клинического применения. Несомненно, наибольшее количество исследований посвящено результатам лечения препаратом ишемии мозга, которые объясняют его действие на патогенетические факторы, определяющие гибель нейронов.

Можно выделить два основных направления действия мельдония на нервную систему, которые реализуются несколькими механизмами [11]:

1. Системное метаболическое и противоишемическое влияние, в результате которого улучшается кровоснабжение мозга и предотвращается воздействие факторов риска развития нарушений мозгового кровообращения (НМК):
- улучшение функциональной активности миокарда;
- стимуляция биосинтеза оксида азота и влияние на миоциты сосудистой стенки – холиномиметические эффекты и системные сосудистые реакции реализуются через стимуляцию образования эфиров γ-бутиробетаина и активацию эндотелиальной синтазы оксида азота;
- участие в регуляции обмена глюкозы, что оказывает влияние на течение сахарного диабета – фактора риска НМК;
- участие в липидном обмене и торможение развития атеросклероза;
- действие на агрегацию форменных элементов и реологические свойства крови.
2. Непосредственное действие мельдония на нервную систему:
- влияние на метаболизм нейронов на уровне митохондрий, утилизацию АТФ, окисление липидов и захват глюкозы;
- нейропротективное действие путем подавления образования АФК как продуктов ПОЛ при ишемии мозга, эндогенных нейротоксинов и ксенобиотиков;
- регуляция экспрессии белков, участвующих в процессах нейродегенерации, воспаления и апоптоза;
- потенцирование действия инсулина как гормонального нейропротектора;
- реализация защиты гематоэнцефалического барьера, противоотечных и противовоспалительных механизмов, особенно в случае реперфузии мозга;
- нейротрансмиссивное холинергическое влияние на мозг путем образования эфиров γ-бутиробетаина, активирующих ацетилхолиновые рецепторы.

Учитывая перспективность применения антиоксидантов при ИИ, было проведено исследование эффективности Милдроната, включающее оценку его влияния на динамику нарушенных неврологических функций, состояние процессов ПОЛ, скорость психических процессов, память и внимание.

Материалы и методы

В исследование включили 60 пациентов в возрасте от 42 до 75 лет с ИИ в бассейне внутренней сонной артерии, госпитализированных в ФГБНУ НЦН (Москва), в течение от 24 до 48 ч с момента развития неврологических нарушений. По патогенетическому подтипу ИИ пациенты распределились следующим образом: атеротромботический инсульт – 20%, кардиогенный эмболический инсульт – 20%, гемодинамический инсульт – 13,3%, лакунарный инсульт – 46,7%. Определение степени выраженности неврологических нарушений проводилось по шкале инсульта Национального института здоровья США (NIHSS). Отсутствие неврологических нарушений оценивали как 0 баллов; от 1 до 6 баллов – неврологический дефицит определяли как легкой степени тяжести; от 7 до 13 баллов – средней степени тяжести; 14 и более баллов – тяжелый инсульт.

30 пациентов получали лечение Милдронатом на фоне стандартизованной базисной терапии (группа Милдроната), 30 пациентов получали только базисную терапию (контрольная группа). Милдронат® назначали по 1000 мг (10 мл 10% раствора) внутривенно капельно в течение 21 сут ИИ с продолжением его приема внутрь по 500 мг 2 раза в день в течение 8 недель. Базисное лечение включало антитромботическую, гиполипидемическую, гипотензивную и гипогликемическую терапию.

Оценку эффективности лечения проводили при поступлении, на 21-е сутки и через 11 недель от начала лечения по шкале NIHSS, модифицированной шкале Рэнкина и индексу Бартел.

Измерения Fe^{2+}-индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) в крови проводили на приборе «Luminometer-1251» (LKB, Швеция). Регистрировали амплитуду быстрой кратковременной вспышки (h, мВ); максимальную интенсивность хемилюминесценции (H, мВ); период времени (τ, с) между быстрой вспышкой и началом максимальной интенсивности ХЛ, длительность которого определяется соотношением про- и антиоксидантов.

Нейропсихологическое исследование проводили в 38 случаях (при отсутствии речевых нарушений). На основании регистрации времени запоминания 10 слов и времени выполнения серийного счета «100 – 7» оценивали общую

психическую деятельность. Исследование кратковременной и оперативной слухоречевой памяти включало в себя запоминание 10 слов после пятикратного повторения с последующими двумя отсроченными воспроизведениями, воспроизведение числовых рядов в прямом (кратковременная память) и обратном (оперативная память) порядке, исследование интеллектуальной деятельности с выполнением серийных счетных операций «100 – 7» и оценкой времени выполнения теста и количества ошибок. Исследование внимания было основано на тесте поиска чисел по таблицам Шульте с оценкой времени выполнения задания. Пациентам предоставляли 5 таблиц с хаотично расположенными на них цифрами от 1 до 25 и предлагали расположить их по возрастанию, называя каждую цифру вслух. Измеряли время, затрачиваемое на выполнение задания по одной таблице. На основании пяти полученных результатов рассчитывали среднее время. В норме поиск чисел по одной таблице занимает не более 1 мин.

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета «Statistica» (StatSoft, Inc., США). Количественные признаки, имевшие нормальное распределение, описывались средними и среднеквадратическими отклонениями, не имевшие нормального распределения – медианами и квартилями. Для количественных признаков сравнение несвязанных групп проводили с использованием теста Манна–Уитни. Анализ динамики признаков проводили с использованием методов Вилкоксона и дисперсионного анализа Фридмана. Для сравнения частот значений признаков в группах применяли критерий хи-квадрат (χ^2) и точный критерий Фишера. Различия считали статистически достоверными при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

Сформированные группы были исходно сопоставимыми по основным клиническим признакам (*табл. 1*).

Через 21 сут от начала лечения Милдронатом улучшение общего состояния отмечено у 87% пациентов. В 80% случаев улучшение выражалось в уменьшении степени пареза и увеличении объема движений. У пациентов с умеренным гемипарезом наблюдалось улучшение движений в ноге и руке. У больных с легкими двигательными нарушениями на фоне лечения Милдронатом наблюдался регресс пареза, преимущественно в руке.

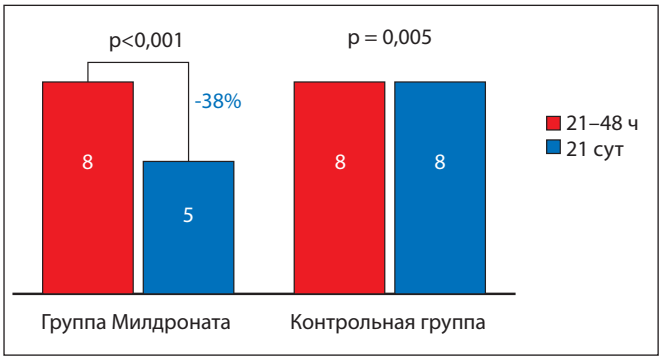

Рисунок 1.
Оценка в баллах по шкале NIHSS

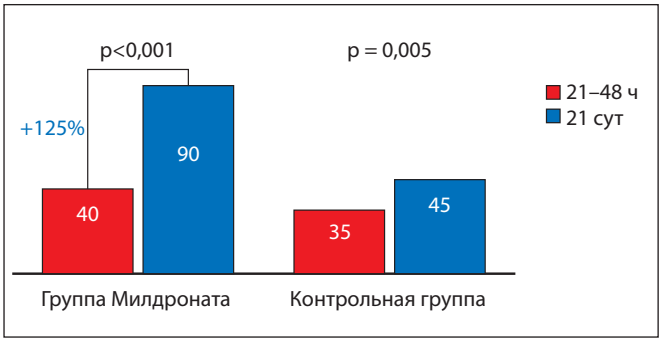

Рисунок 2.
Индекс Бартел, оценка в баллах

Согласно оценке по критерию Манна–Уитни, исследуемые группы пациентов спустя 21 сут от начала лечения оказались статистически значимо различными при суммарной балльной оценке по шкале NIHSS ($p=0,003$), модифицированной шкале Рэнкина ($p=0,001$) и индексу Бартел ($p=0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о меньшей степени неврологических нарушений в группе Милдроната к концу курса его внутривенного введения.

При анализе динамики в группах установлено статистически значимое (по критерию Вилкоксона) изменение суммарного балла по шкале NIHSS (*рис. 1*) и индекса Бартел (*рис. 2*) в обеих группах больных. Балл модифицированной

Таблица 1.
Сравнительная характеристика групп по основным клиническим признакам до начала лечения

Показатель	Группа Милдроната	Контрольная группа	Уровень значимости, метод его расчета
Возраст (лет)	60±9	62±9	p=0,5; тест Манна–Уитни
Соотношение полов, женский/мужской	16/14	15/15	p=1,0; t-критерий Фишера
Локализация инфаркта мозга (правое/левое полушарие большого мозга)	17/13	19/11	p=0,8; t-критерий Фишера
Суммарный балл по шкале NIHSS	8 [6; 12]	8 [6; 10]	p=0,11; тест Манна–Уитни
Индекс Бартел	40 [35; 45]	35 [40; 50]	p=0,10; тест Манна–Уитни
Длительность АГ (лет)	11±8	15±9	p=0,3; дисперсионный анализ
Систолическое АД (мм рт. ст.)	145±21	155±17	p=0,1; дисперсионный анализ
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	87±11	94±11	p=0,3; дисперсионный анализ

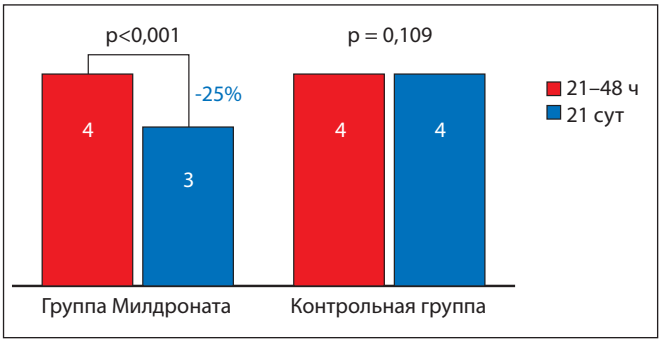

Рисунок 3.
Оценка в баллах по модифицированной шкале Рэнкина

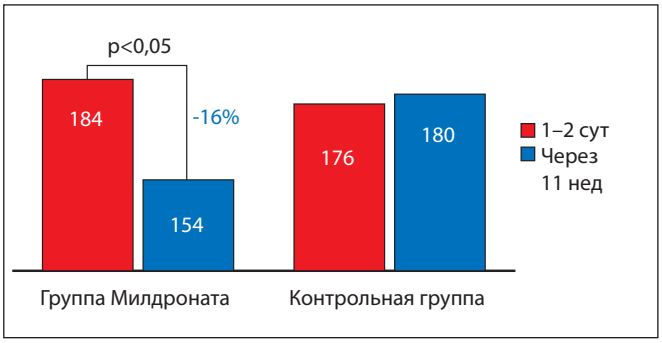

Рисунок 5.
Время запоминания 10 слов, сек

шкалы Рэнкина статистически значимо уменьшился в группе Милдроната (*рис. 3*).

Оценка степени уменьшения выраженности неврологических нарушений по шкале NIHSS спустя 11 недель после окончания терапии Милдронатом выявила восстановление неврологических функций в 20% случаев, значительное улучшение (неврологические нарушения уменьшились на 4 балла и более по сравнению с исходной оценкой) – в 36,7% случаев.

У больных без речевых нарушений повышалась общая активность, увеличивался темп выполнения заданий, уменьшалась лабильность эмоционально-волевой сферы. Больные с речевыми нарушениями в результате проведенного курса лечения становились более собранными; у них улучшалась концентрация внимания, ускорялся подбор слов.

В контрольной группе заметного влияния проводимой терапии на восстановление нарушений двигательных и речевых функций отмечено не было.

При исследовании ПОЛ у пациентов обеих групп до начала лечения отмечался повышенный уровень гидроперекисей липидов (h), что сопровождалось снижением устойчивости липопротеиновых структур к окислению (τ), т. е. истощением запаса эндогенных антиоксидантов (*рис. 4*).

Спустя 21 сут после начала внутривенных инфузий Милдроната наблюдалось уменьшение уровня гидроперекисей и увеличение латентного периода ХЛ (τ) (см. *рис. 4*). В контрольной группе пациентов достоверных изменений показателей ПОЛ отмечено не было.

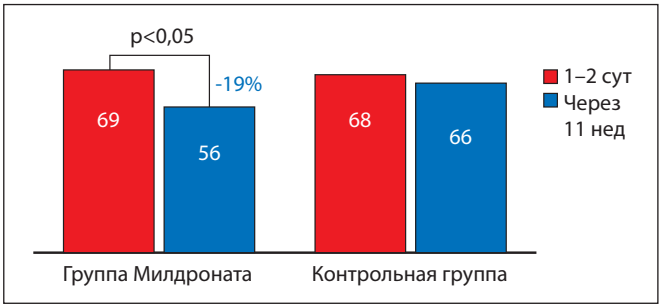

Рисунок 6.
Время выполнения серийного счёта «100-7», сек

Спустя 11 недель лечения Милдронатом выявлено улучшение психической функции в виде уменьшения времени запоминания 10 слов (*рис. 5*).

При исследовании интеллектуальной деятельности у больных, получавших лечение Милдронатом, наблюдалось укорочение времени серийного счета «100 – 7» (*рис. 6*) с уменьшением числа допускаемых ошибок.

Оперативная память (воспроизведение числовых рядов в обратном порядке) значительно улучшилась после курса лечения Милдронатом (*рис. 7*). Напротив, улучшение кратковременной памяти после курса лечения Милдронатом не было достоверным.

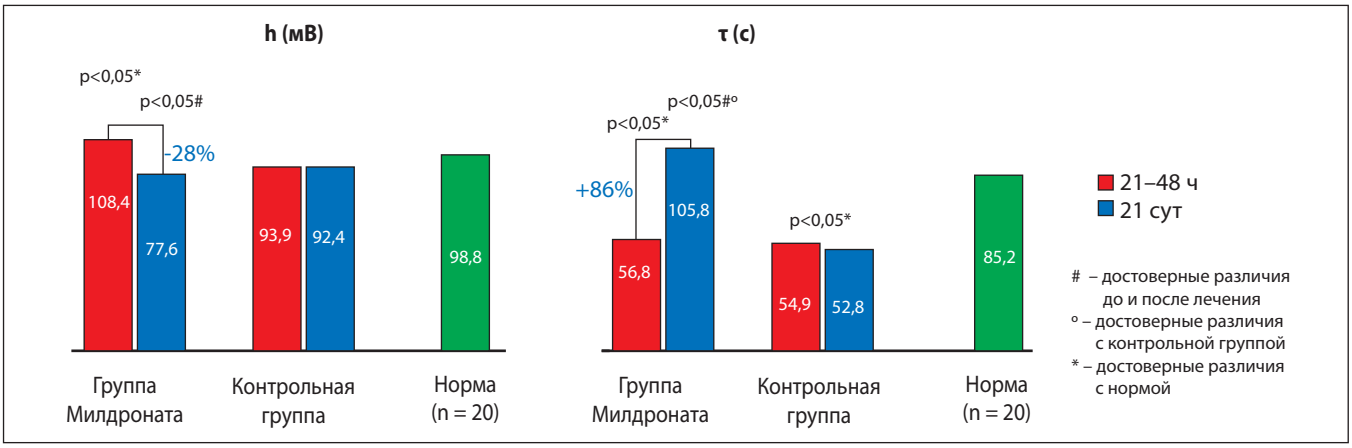

Рисунок 4.
Динамика показателей перекисного окисления липидов при ишемическом инсульте

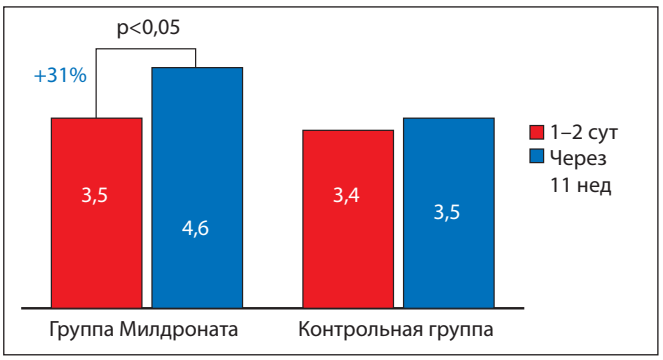

Рисунок 7.
Динамика оперативной памяти (количество воспроизведённых цифр)

Исследование слухоречевой памяти (запоминание 10 слов после 5 повторов) и внимания (поиск чисел по таблицам Шульте) не выявило существенных изменений.

При оценке базисной терапии темп психической деятельности, кратковременная и оперативная память не изменялись.

Заключение

Таким образом, в проведенном исследовании подтверждена обоснованность назначения Милдроната (1000 мг/сут в/в капельно) в течение 21 сут с продолжением его приема внутрь по 500 мг 2 раза в день в течение 8 недель у пациентов с ИИ в первые 24–48 часа с момента появления неврологических симптомов. К концу острого периода ИИ отмечено уменьшение выраженности неврологических нарушений. Милдронат® оказывает также благоприятное влияние на темп, или «скоростные характеристики», психической деятельности, а также на процессы, связанные с интеллектуальной деятельностью и вниманием.

Литература

1. *Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001: 328.*
2. *Суслина З.А., Максимова М.Ю. Концепция нейропротекции: новые возможности ургентной терапии ишемического инсульта. Атмосфера. Нервные болезни. 2004; 3: 4–7.*
3. *Инсульт: современные технологии диагностики и лечения / Под ред. М.А. Пирадова, М.М. Танашян, М.Ю. Максимовой. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2018: 360. DOI: 10.24421/MP.2018.18.15909.*
4. *Суслина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2016: 536.*
5. *Болдырев А.А. Окислительный стресс и мозг. Соросовский образовательный журнал. 2001; 7(4): 21–28.*
6. *Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free Radicals in Biology and Medicine. Oxford University Press, 1999.*
7. *Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю. и др. Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000; 100(10): 34–38.*
8. *Пирадов М.А., Танашян М.М., Домашенко М.А. и др. 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): 41–50.*
9. *Пирадов М.А., Танашян 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.*
10. *Дзерве В.Я., Калвиньш И.Я. Милдронат в кардиологии. Обзор исследований. 2013. 75.*
11. *Логина И.П., Калвиньш И.Я. Милдронат в неврологии. Обзор исследований. 2012. 56.*