

Клинические проявления и метаболическая терапия астенического синдрома в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта

© А.М. ТЫНТЕРОВА, Я.Д. БЕЛОУСОВА, Э.Я. РЕЗНИК

ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение клинических особенностей астенического синдрома с последующей оценкой эффективности терапии мелдонием у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта (ИИ).

Материал и методы. В исследование включены 94 пациента с ИИ, средний возраст 65,6±9,5 года. Оценка состояния больных проводилась на 10-й день госпитализации с использованием шкалы астенических расстройств (MFI-20), госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), шкалы оценки апатии (AES). Пациентам с верифицированным астеническим синдромом к базисной терапии в условиях реальной амбулаторной практики был добавлен препарат Милдронат в суточной дозе 1000 мг (500 мг 2 раза в сут) в течение 1 мес с последующей оценкой эффективности лечения.

Результаты. Выявлено наличие астенического синдрома у пациентов в остром периоде ИИ по всем субшкалам MFI-20. Высокий уровень общей и физической астении отмечается у пациентов с ИИ подкорковой локализации, снижение мотивации соответствовало поражению лобно-височной доли, а пониженной активности — теменно-затылочной. Установлены корреляционные связи между параметрами MFI-20 с уровнем депрессии, тревожности, апатии и степенью неврологического дефицита. Динамическая оценка выраженности основных проявлений психоэмоциональной дисфункции на фоне терапии препаратом Милдронат продемонстрировала снижение уровня депрессии, общей и психической астении и пониженной активности за период наблюдения у пациентов, перенесших ИИ.

Заключение. Широкая распространенность и разнообразие проявлений астении в раннем периоде ИИ обуславливают актуальность оптимизации ранней терапии астенического синдрома. Результаты оценки применения Милдроната по 1000 мг/сут на протяжении 1 мес продемонстрировали эффективность терапии в отношении аффективных и астенических нарушений, что позволяет рекомендовать его включение в комплексную терапию ИИ.

Ключевые слова: астения, ишемический инсульт, Милдронат, астенический синдром.

Информация об авторах:

Тынтерова А.М. — <https://orcid.org/0000-0003-1743-4713>

Белюсова Я.Д. — <https://orcid.org/0000-0001-9333-1244>

Резник Э.Я. — <https://orcid.org/0000-0001-6730-2722>

Автор, ответственный за переписку: Тынтерова А.М. — e-mail: antynterova@mail.ru

Как цитировать:

Тынтерова А.М., Белюсова Я.Д., Резник Э.Я. Клинические проявления и метаболическая терапия астенического синдрома в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(3 вып. 2):1–7. <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230321>

Clinical characteristics and metabolic therapy of fatigue in the acute and early recovery periods of ischemic stroke

© А.М. TYNTEROVA, YA.D. BELOUSOVA, E.YA. REZNIK

Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

Abstract

Objective. To reveal clinical characteristics of asthenic syndrome with subsequent estimation of Meldonium therapy efficacy in patients in acute and early recovery periods of ischemic stroke.

Material and methods. The study included 94 patients diagnosed with ischemic stroke, mean age being 65.6±9.5 years. Psychoemotional status was assessed on the 10th day of hospitalization with the use of the Asthenic Disorders Inventory (MFI-20), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Apathy Evaluation Scale (AES). Patients with verified asthenic syndrome were added Meldonate in a daily dose of 1000 mg (500 mg 2 times a day) for one month to baseline therapy in a real outpatient setting, followed by an assessment of treatment efficacy.

Results. The presence of asthenic syndrome in patients in the acute period of ischemic stroke was detected on all subscales of MFI-20. A high level of general and physical asthenia was found in patients with subcortical localization stroke, with decreased

motivation corresponding to lesions in the frontotemporal and decreased activity in the parieto-occipital lobes. Close correlations between the MFI-20 parameters and the level of depression, anxiety, apathy, and the degree of neurological deficit were found. The dynamic evaluation of the severity of main manifestations of psychoemotional dysfunction during treatment with Mildronate showed a decrease in the level of depression, general and mental asthenia, and decreased activity during the period of observation. **Conclusion.** The high prevalence and multifactorial character of asthenia in early ischemic stroke make it urgent to optimize the early treatment of asthenic syndrome. The results of assessment of Mildronate application in a daily dose of 1000mg for a month have shown therapy efficacy concerning affective and asthenic disorders, which allows recommending its inclusion in the complex therapy of ischemic stroke.

Keywords: *asthenia, ischemic stroke, Mildronate, asthenic syndrome.*

Information about the authors:

Tynterova A.M. — <https://orcid.org/0000-0003-1743-4713>

Belousova Ya.D. — <https://orcid.org/0000-0001-9333-1244>

Reznik E.Ya. — <https://orcid.org/0000-0001-6730-2722>

Corresponding author: Tynterova A.M. — e-mail: antynterova@mail.ru

To cite this article:

Tynterova AM, Belousova YaD, Reznik EYa. Clinical characteristics and metabolic therapy of fatigue in the acute and early recovery periods of ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2023;123(3 vyp 2):1–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230321>

В практике клинициста астеническое расстройство может встречаться при различных заболеваниях, а также как самостоятельный клинический синдром — хроническая патологическая утомляемость (синдром хронической усталости). Помимо повышенной слабости и утомляемости, астения проявляется когнитивными нарушениями, вегетативными расстройствами, эмоциональными и мотивационными нарушениями [1, 2]. Постинсультная астения — многофакторный синдром, характеризующийся быстрой истощаемостью во время умственной деятельности, усталостью, редукцией энергетического потенциала и отсутствием мотивации к активной деятельности у пациентов, перенесших инсульт. В остром периоде инсульта симптомы астении возникают у 59–77% пациентов [3, 4]. Постинсультная астения может быть связана непосредственно с органическим поражением головного мозга, а также представлять психологическую реакцию пациента на необходимость адаптироваться к новым, неблагоприятным условиям жизни [5].

В настоящее время нет ясного понимания, какие именно анатомические структуры центральной нервной системы вовлечены в формирование ранней постинсультной астении [6]. По данным немногочисленных исследований, существует связь между манифестацией усталости в остром периоде инсульта с поражением базальных ганглиев, внутренней капсулы, префронтальной коры и поясной извилины [7–9]. Наиболее часто в клинической практике для оценки постинсультной астении используется шкала астенических расстройств Multidimensional Fatigue Inventory-20 (MFI-20), включающая суммарную оценку астенического синдрома, пониженной активности, снижения мотивации, физической и психической астении. Связь патогенетических механизмов развития инсульта и астенического синдрома обусловлена каскадом гипоксических реакций, включающих повышенное перекисное окисление липидов, угнетение синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), внутриклеточный ацидоз, нарушение нейротрансмиссивного обмена и др. [10].

В настоящее время нет четкого алгоритма лечения пациентов с постинсультной астенией. В медикаментозном лечении традиционно используются препараты, влияющие

на метаболизм и энергетический потенциал клетки путем образования АТФ [11]. К числу метаболических препаратов относится мельдоний (Милдронат), обладающий свойствами цитопротектора в условиях гипоксии за счет снижения синтеза эндогенного карнитина и транспорта активных форм жирных кислот [12, 13]. Мультимодальный механизм действия Милдроната способствует улучшению мозгового кровообращения и нейромодуляции, что обуславливает целесообразность его применения у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта (ИИ).

Цель исследования — выявить клинические особенности астенического синдрома с последующей оценкой эффективности терапии Милдроната у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ИИ.

Материал и методы

Проспективное исследование проводилось на базе регионального сосудистого центра ГБУЗ КО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи». В исследование включены 94 пациента с ИИ, верифицированным с применением клинико-инструментальных методов в рамках стандарта оказания медицинской помощи больным с острым инсультом; средний возраст пациентов 65,6±9,5 года. Оценка нейровизуализационных показателей (характер и локализация инсульта) проводилась по данным компьютерной томографии головного мозга.

Критерии включения: верифицированный диагноз ИИ; возраст от 50 до 80 лет; значения по шкале инсульта национальных институтов здоровья (NIHSS) ≤12 баллов; способность самостоятельно или с помощью врача заполнять анкетные формы, подписание информированного согласия.

Критерии исключения: предшествующее тяжелое неврологическое и психическое заболевание; декомпенсация коморбидных заболеваний; соматические осложнения инсульта; грубая моторная и сенсорная афазия; повторный инсульт, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака; угнетение сознания. При поступлении осуществлялась оценка неврологического дефицита по шка-

Таблица 1. Проявления астенического синдрома при различной локализации ИИ, шкала MFI-20, баллы, $M \pm SD$
Table 1. Asthenic disorders in ischemic stroke of various localizations, MFI-20 scale, points, $M \pm SD$

Проявление астении	Локализация очага ИИ							
	правое полушарие	левое полушарие	лобная (n=16)	подкорковая (n=13)	теменная (n=18)	височная (n=15)	лобно-височная (n=14)	теменно-затылочная (n=18)
Общая астения	12,5±2,4	12,3±3,2	11,3±3,2	17,2±3,4*	13,3±2,2	9,5±3,2	10,0±2,2	12,5±2,1
Пониженная активность	13,1±1,6	12,8±1,8	12,4±2,1	12,4±1,9	12,5±2,4	10,7±2,6	11,3±1,5	18,5±1,93*
Сниженная мотивация	11,9±2,6	12,2±2,4	12,6±2,6	12,2±2,9	12,0±2,5	7,4±2,4	17,3±2,4*	10,8±2,5
Психическая астения	12,2±3,0	12,9±3,2	19,5±3,2*	11,3±2,2	12,4±2,3	11,0±1,9	10,7±3,8	11,1±3,4
Физическая астения	13,3±3,3	15,7±3,4*	14,0±2,6	18,0±2,6*	15,0±3,3	14,5±2,1	14,0±3,2	13,0±3,3

Примечание. * — отличия между группами статистически значимы, $p < 0,05$.
Note. * — differences between groups statistically significant, $p < 0.05$.

ле NIHSS. Оценка психоэмоционального статуса проводилась на 10-й день госпитализации с использованием шкалы MFI-20, Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), шкалы оценки апатии (Apathy Evaluated Scale, AES).

У 30 пациентов с верифицированным астеническим синдромом к базисной терапии был добавлен препарат Милдронат в суточной дозе 1000 мг (500 мг 2 раза в сут) в течение 1 мес с последующей оценкой эффективности лечения.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.0.1 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова—Смирнова, описывались с помощью среднего (M) и стандартного отклонения (SD), медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 ; Q_3). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t -критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Результаты

Основанием диагностики астенического синдрома является повышение общего балла > 12 по одной из субшкал. Средний уровень физической астении у обследованных пациентов составил $14,5 \pm 2,6$ балла, психической астении — $12,5 \pm 2,4$ балла, общей астении — $12,2 \pm 2,6$ балла, пониженной активности — $12,9 \pm 2,4$ балла, сниженной мотивации — $12,0 \pm 2,2$ балла. Результаты оценки выраженности астенического синдрома при различной локализации ИИ представлены в **табл. 1**.

При оценке выраженности астении у пациентов с различной локализацией ИИ установлено, что статистически значимо более высокий уровень общей и физической астении имел место у пациентов с поражением базальных ганглиев. Снижение мотивации оказалось более выражено

при поражении лобно-височной доли, а ограничение активности — теменно-затылочной. Выраженность физической астении оказалась более выраженной при развитии ИИ в левой гемисфере.

Исходный уровень значений по шкале NIHSS составил $7,0 [4,5; 10,0]$ балла. Среднее значение выраженности депрессии составило $10 [9; 11]$ баллов, тревожности — $11 [9; 12]$ баллов, апатии — $21 [12; 27]$ балл, что соответствует умеренному уровню депрессии и клинически выраженной тревоги, а также апатии. Установлены различной тесноты и направленности связи между проявлениями астении и эмоциональных нарушений (**табл. 2**).

При оценке показателей была установлена прямая корреляционная связь между показателями «Пониженная активность» и «Снижение мотивации» (шкала MFI-20) с уровнем апатии (шкала AES). Прогностическая модель свидетельствует, что при увеличении оценки апатии по шкале AES на 1 балл следует ожидать увеличения оценки сниженной мотивации по шкале MFI-20 на $0,286$ балла и пониженной активности — на $0,326$ балла. При оценке связи параметров MFI-20 и HADS была установлена прямая связь между уровнем тревожности и снижением мотивации. При увеличении выраженности тревожности (шкала HADS) на 1 балл следует ожидать увеличения оценки сниженной мотивации по шкале MFI-20 на $0,39$ балла. Установлена прямая связь с тяжестью проявлений физической и психической астении с выраженностью неврологического дефицита (шкала NIHSS). При увеличении значений по шкале NIHSS на 1 балл следует ожидать увеличения тяжести физической астении по шкале MFI-20 на $0,473$ балла и психической астении — на $0,361$ балла. Зависимость параметров HADS, NIHSS, апатии от показателей MFI-20 представлена на **рис. 1**.

На фоне применения Милдроната по 1000 мг/сут установлено значительное снижение уровня депрессии ($p < 0,005$), устранение пониженной активности, общей и психической астении (**рис. 2**).

Анализ результатов усредненных процентных изменений параметров относительно начала лечения выявил наиболее значимый эффект применения препарата Милдронат в отношении выраженности сниженной активности и психической астении, которые составили $30,1$ и $23,3\%$ соответственно (**рис. 3**).

Таблица 2. Результаты анализа корреляционных связей показателей выраженности астении и эмоциональных нарушений
Table 2. The results of the correlation analysis of the relationship of indicators of the severity of asthenia and emotional disorders

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	<i>r</i> Пирсона	теснота связи по шкале Чеддока	<i>p</i>
Пониженная активность — Апатия	0,418	Умеренная	0,041*
Снижение мотивации — Апатия	0,678	Умеренная	0,005*
Физическая астения — Апатия	0,053	Нет связи	0,600
Общая астения — Апатия	-0,004	Нет связи	0,968
Психическая астения — Апатия	-0,003	Нет связи	0,980
Физическая астения — Тревожность	-0,005	Нет связи	0,961
Психическая астения — Тревожность	0,084	Нет связи	0,405
Общая астения — Тревожность	0,001	Нет связи	0,994
Пониженная активность — Тревожность	-0,036	Нет связи	0,721
Снижение мотивации — Тревожность	0,415	Умеренная	0,047*
Физическая астения — Депрессия	-0,003	Нет связи	0,980
Общая астения — Депрессия	-0,057	Нет связи	0,572
Психическая астения — Депрессия	-0,132	Слабая	0,190
Пониженная активность — Депрессия	-0,067	Нет связи	0,507
Снижение мотивации — Депрессия	0,024	Нет связи	0,816
Физическая астения — NIHSS	0,719	Высокая	0,024*
Психическая астения — NIHSS	0,567	Умеренная	0,045*
Пониженная активность — NIHSS	-0,077	Нет связи	0,446
Снижение мотивации — NIHSS	0,021	Нет связи	0,836
Общая астения — NIHSS	-0,060	Нет связи	0,554

Примечание. * — корреляционные связи статистически значимы, $p < 0,05$.
Note. * — correlations are statistically significant, $p < 0,05$.

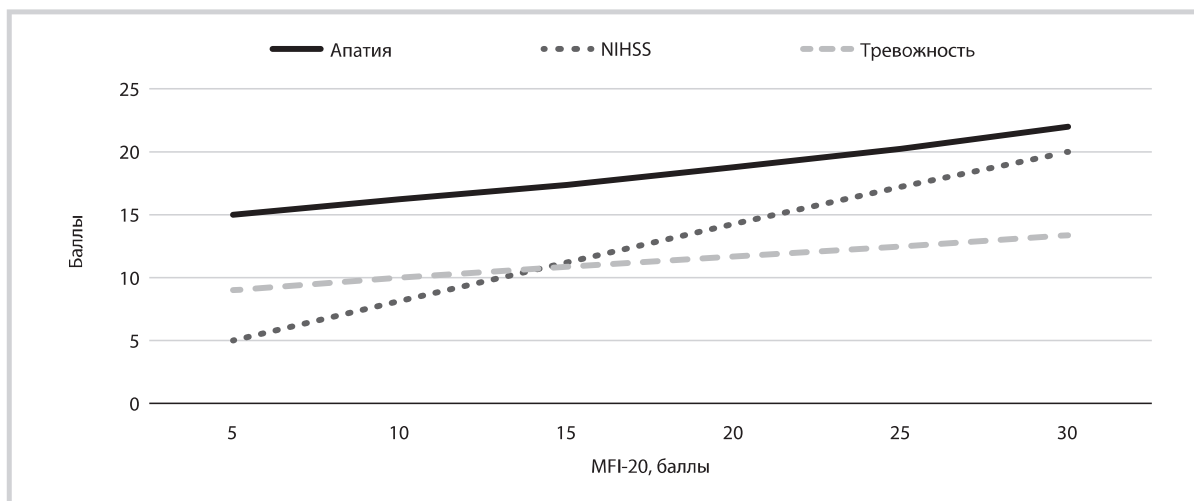


Рис. 1. Зависимость параметров HADS, NIHSS и апатии от выраженности астении.

Fig. 1. Dependence of HADS, NIHSS and apathy parameters on the severity of asthenia.

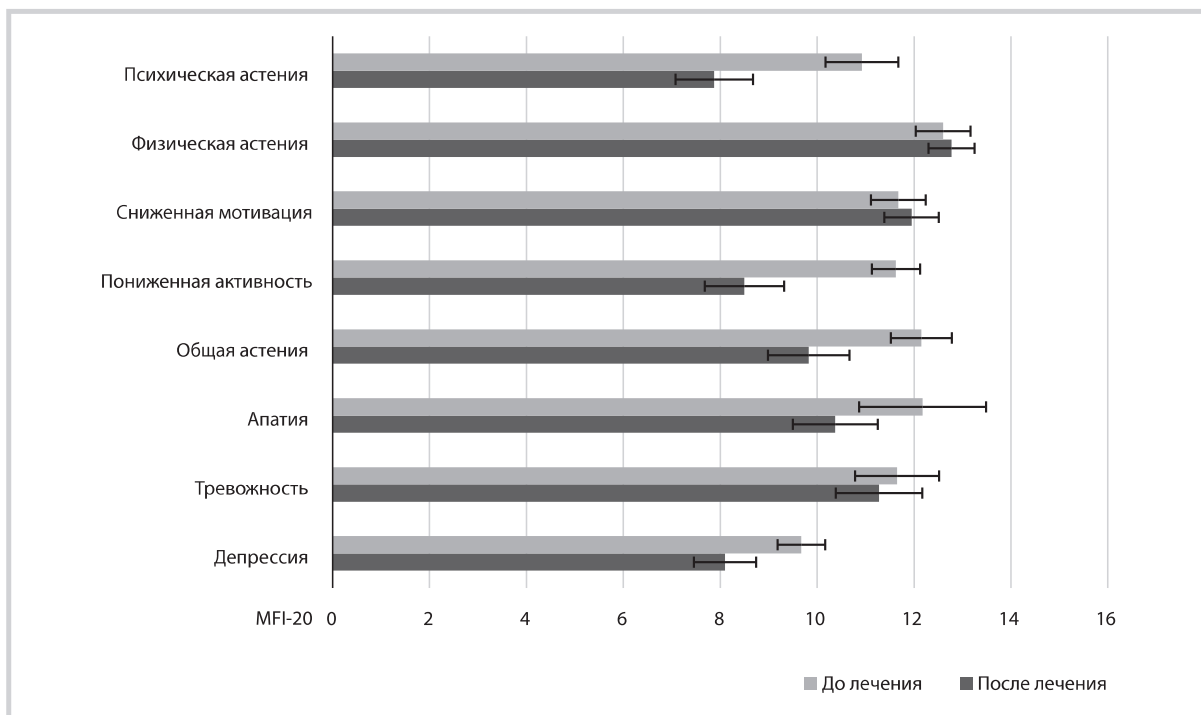


Рис. 2. Результаты обследования больных на фоне лечения, баллы.

Fig. 2. Results of examination of patients on the background of treatment, points.

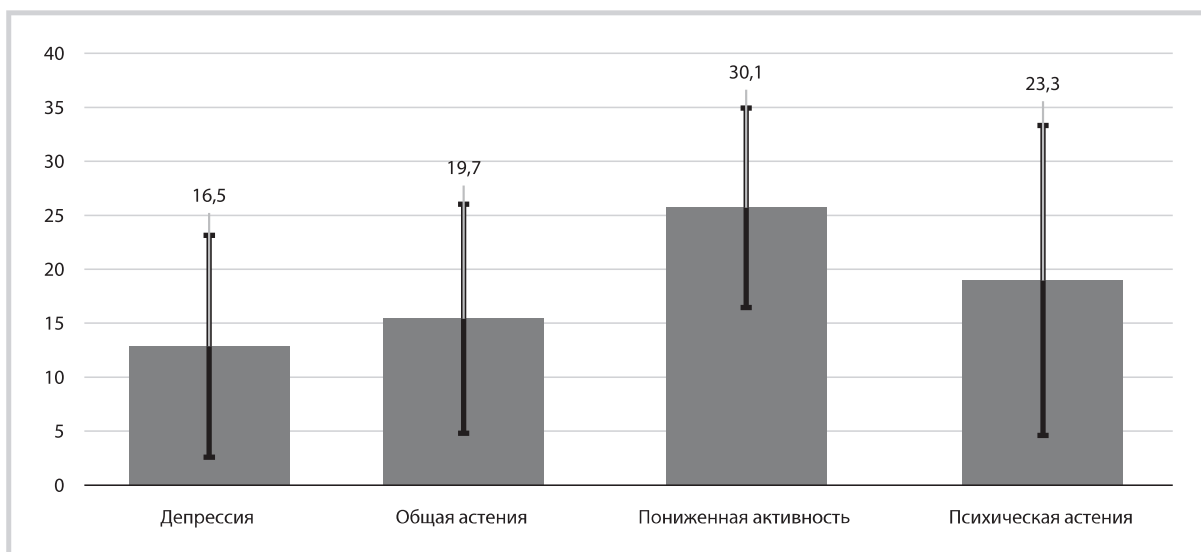


Рис. 3. Результаты оценки динамики клинического состояния на фоне терапии Милдронатом, шкалы MFI-20 и HADS (%).

Fig. 3. MFI-20 and HADS scores for clinical improvement with Mildronate therapy (%).

Обсуждение

Результаты исследования показали высокую распространенность и полиморфизм астенических расстройств у пациентов в остром периоде ИИ. В основе развития и персистенции подтипов астении лежат различные факторы, включая локализацию и латерализацию поражения, выра-

женность неврологического дефицита и непосредственную связь с постинсультными эмоциональными расстройствами. Наличие общей и физической астении чаще наблюдается при поражении подкорковых структур. Данное наблюдение согласуется с результатами предыдущих исследований, продемонстрировавших роль поражения подкорковых ядер и таламуса в развитии астенического синдрома, обу-

словенного уменьшением нейронной активности и снижением активации кортико-стриарного и кортико-галамического путей [14, 15].

Важным вопросом является проявление психической астении и снижения мотивации при поражении лобных и лобно-височных структур. Анатомио-функциональные взаимоотношения этих структур связаны с активацией префронтальной коры, островковой доли и передней сингулярной коры [16]. Дисфункция указанных структур позволяет объяснить взаимосвязь психических и мотивационных составляющих астении с другими проявлениями ИИ, в первую очередь с постинсультной депрессией, тревожностью и апатией, которые имеют общий нейроанатомический базис и лежат в основе нарушений поведения [17, 18]. Сниженная активность чаще наблюдалась при теменно-затылочной локализации инсульта и была связана с нарушением кровообращения в бассейне задней мозговой артерии. По данным немногочисленных исследований, это объясняется функциональной дезинтеграцией префронтальной и затылочной коры, что в свою очередь отражает двунаправленную связь между постинсультной астенией и нарушениями исполнительной и зрительной функций [19]. Однако данный вопрос остается дискуссионным и требует дальнейших исследований для уточнения связи локализации поражения и когнитивных нарушений с проявлениями астенического синдрома. Выраженность неврологического дефицита при ИИ (оценка по шкале NIHSS) тесно коррелирует с более низкими показателями по шкалам физической и психической астении на ранних стадиях заболевания. Несмотря на очевидную связь физической астении с повышенной потребностью в дополнительных усилиях на фоне неврологического дефицита, наличие повышенной физической и психической утомляемости у пациентов с ИИ, скорее всего, связано с центральными механизмами [20–22].

Высокая распространенность и многофакторность астении в остром периоде ИИ обуславливают актуальность оптимизации ранней терапии астенического синдрома. Оценка результатов применения препарата Милдронат в суточной дозе 1000 мг продемонстрировала эффективность

терапии в отношении повышенной утомляемости, психической и общей астении у пациентов, перенесших ИИ.

Также следует отметить антидепрессивный эффект Милдроната у пациентов в остром периоде ИИ. Несмотря на то что нами не выявлено прямой связи между выраженностью астенических и депрессивных нарушений, данные расстройства распространены у пациентов, перенесших ИИ [23, 24]. Широкий спектр возможных кардиоваскулярных и цереброваскулярных нежелательных явлений большинства антидепрессантов обуславливает значительные трудности купирования ранней постинсультной депрессии, что определяет целесообразность применения препаратов, которые, наряду с антигемическим, имеют тимолептический эффект [25, 26]. Механизмы реализации эффектов Милдроната, включающие влияние на глутамат-индуцированную эксайтотоксичность и нейротрансмиттерный обмен, позволяют рекомендовать курсовое применение препарата для лечения астенического синдрома и депрессивных расстройств у пациентов, перенесших ИИ [27, 28].

Заключение

Инсульт часто приводит к сочетанным двигательным, аффективным, мотивационным и астеническим нарушениям. Постинсультная астения является широко распространенным ранним синдромом, препятствующим эффективной реабилитации. Учитывая синергизм патогенетических факторов, лежащих в основе цереброваскулярной патологии, спектра астенических и аффективных расстройств, перспективным направлением является применение препаратов, влияющих на энергозависимые процессы клетки в условиях ишемии. Положительный эффект препарата Милдронат в отношении постинсультной астении и депрессии позволяет рекомендовать его в комплексной терапии ИИ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю. Астенические расстройства. История и современность. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):131–136.
Chutko LS, Surushkina SYu. Asthenic disorders. History and modernity. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(6):131–136. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro2020120061131>
2. Timbol CR, Baraniuk JN. Chronic fatigue syndrome in the emergency department. *Open Access Emerg Med*. 2019;11:15–28.
<https://doi.org/10.2147/OAEM.S176843>
3. Cumming TB, Packer M, Kramer SF, English C. The prevalence of fatigue after stroke: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2016;11(9):968–977.
<https://doi.org/10.1177/1747493016669861>
4. Duncan F, Wu S, Mead GE. Frequency and natural history of fatigue after stroke: a systematic review of longitudinal studies. *J Psychosom Res*. 2012;73(1):18–27.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2012.04.001>
5. Бойко А.Н., Лебедева А.В., Щукин И.А. и др. Эмоциональные расстройства и качество жизни у пациентов с постинсультной астенией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(11):27–33.
Boiko AN, Lebedeva AV, Shchukin IA, et al. Emotional disorders and quality of life in patients with post stroke asthenia. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(11):27–33. (In Russ.).
6. Nadarajah M, Goh HT. Post-stroke fatigue: a review on prevalence, correlates, measurement, and management. *Top Stroke Rehabil*. 2015;22(3):208–220.
<https://doi.org/10.1179/1074935714Z.0000000015>
7. Kutlubayev MA, Mead GE, Lerdal A. Fatigue after Stroke — Perspectives and Future Directions. *Int J Stroke*. 2015;10(3):280–281.
<https://doi.org/10.1111/ijss.12428>
8. Acciarresi M, Bogousslavsky J, Paciaroni M. Post-stroke fatigue: epidemiology, clinical characteristics and treatment. *Eur Neurol*. 2014;72(5–6):255–261.
<https://doi.org/10.1159/000363763>
9. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet*. 2004;363(9413):978–988.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15794-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15794-2)
10. Sarkar M, Niranjana N, Banyal PK. Mechanisms of hypoxemia. *Lung India*. 2017;34(1):47–60.
<https://doi.org/10.4103/0970-2113.197116>
11. Al-Hakeim HK, Al-Rubaye HT, Al-Hadrawi DS, et al. Long-COVID post-viral chronic fatigue and affective symptoms are associated with oxi-

- dativе damage, lowered antioxidant defenses and inflammation: a proof of concept and mechanism study. *Mol Psychiatry*. 2022;23(6):1-15. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01836-9>
12. Недогода С.В., Стаценко М.Е., Туркина С.В. и др. Влияние терапии милдронатом на когнитивные функции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(5):33-38. Nedogoda SV, Statsenko ME, Turkina SV, et al. Mildronate effects on cognitive function in elderly patients with arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(5):33-38. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-5-33-38>
 13. Dambrova M, Makrecka-Kuka M, Vilskersts R, et al. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. *Pharmacol Res*. 2016;113(Pt B):771-780. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.019>
 14. Kutlubayev MA, Duncan FH, Mead GE. Biological correlates of post-stroke fatigue: a systematic review. *Acta Neurol Scand*. 2012;125:219-227. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2011.01618.x>
 15. Dobryakova E, DeLuca J, Genova HM, Wylie GR. Neural correlates of cognitive fatigue: cortico-striatal circuitry and effort-reward imbalance. *J Int Neuropsychol Soc*. 2013;19(8):849-853. <https://doi.org/10.1017/S1355617713000684>
 16. Wei C, Zhang F, Chen L, et al. Factors associated with post-stroke depression and fatigue: lesion location and coping styles. *J Neurol*. 2016;263(2):269-276. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7958-2>
 17. Wen H, Weymann KB, Wood L, Wang QM. Inflammatory Signaling in Post-Stroke Fatigue and Depression. *Eur Neurol*. 2018;80(3-4):138-148. <https://doi.org/10.1159/000494988>
 18. Douven E, Köhler S, Schievink SHJ, et al. Temporal Associations between Fatigue, Depression, and Apathy after Stroke: Results of the Cognition and Affect after Stroke, a Prospective Evaluation of Risks Study. *Cerebrovasc Dis*. 2017;44(5-6):330-337. <https://doi.org/10.1159/000481577>
 19. Cotter G, Salah KM, Bird L, et al. Post-stroke fatigue is associated with resting state posterior hypoactivity and prefrontal hyperactivity. *Int J Stroke*. 2022;17(8):906-913. <https://doi.org/10.1177/17474930211048323>
 20. Wu S, Barugh A, Macleod M, Mead G. Psychological associations of poststroke fatigue: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45(6):1778-1783. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.004584>
 21. Naess H, Lunde L, Brogger J. The triad of pain, fatigue and depression in ischemic stroke patients: the Bergen Stroke Study. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(5):461-465. <https://doi.org/10.1159/000336760>
 22. Hackett ML, Köhler S, O'Brien JT, Mead GE. Neuropsychiatric outcomes of stroke. *Lancet Neurol*. 2014;13(5):525-534. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70016-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70016-X)
 23. Holmqvist A, Lindstedt MB, Möller MC. Relationship between fatigue after acquired brain injury and depression, injury localization and aetiology: An explorative study in a rehabilitation setting. *J Rehabil Med*. 2018;50(8):725-731. <https://doi.org/10.2340/16501977-2365>
 24. Гоголева А.Г., Захаров В.В. Тревожно-депрессивные расстройства у пациентов после инсульта: распространенность, подходы к диагностике и терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(34):36-44. Gogoleva AG, Zakharov VV. Trevozhno-depressivny'e rasstrojstva u paczientov posle insul'ta: rasprostranennost, podkhody k diagnostike i terapii. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2019;15(34):36-44. (In Russ.). <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-34-36-44>
 25. Михин В.П., Поздняков Ю.М., Хлебодаров Ф.Е., Кольцова О.Н. Милдронат в кардиологической практике — итоги, новые направления, перспективы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(1):96-103. Mikhin VP, Pozdnyakov YuM, Khlebodarov FE, Koltsova ON. Mildronate in cardiology practice — current evidence, ongoing research, and future perspectives. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(1):96-103. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-1-96-103>
 26. Пизова Н.В. Опыт применения Милдроната при цереброваскулярных заболеваниях. *Медицинский Совет*. 2015;5(5):14-18. Pizova N.V. Experience with mildronate in cerebrovascular diseases. *Medit-sinskiy Sovet*. 2015;5(5):14-18. (In Russ.).
 27. Шишкова В.В., Зотова Л.И., Малукова Н.А. Возможность повышения эффективности ранней комплексной реабилитации у пациентов с постинсультной афазией. *Врач*. 2018;29(6):39-44. Shishkova VV, Zotova LI, Malukova NA. Vozmozhnost' pov'y'sheniya e'ffektivnosti rannej kompleksnoj rehabilitatsii u paczientov s postinsul'noy afaziej. *Vrach*. 2018;29(6):39-44. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-06-08>
 28. Недогода С.В. Мельдоний как наднозологический препарат. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):57-61. Nedogoda SV. Meldonium as a supernosological drug. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):57-61. (In Russ.)

Поступила 17.01.2023
 Received 17.01.2023
 Принята к печати 24.01.2023
 Accepted 24.01.2023