

Возможности применения нейрометаболической терапии у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями

А.А.Тяжельников¹, З.Х.Осмаева², П.Р.Камчатнов³, А.В.Чугунов³

¹ГБУЗ «Городская консультативно-диагностическая поликлиника №121» Департамента здравоохранения Москвы. 117042, Россия, Москва, Южнобутовская ул., д. 87;

²ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет». 364024, Россия, Грозный, ул. А.Шерипова, д. 32;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

✉ pavkam7@gmail.com

Цереброваскулярные заболевания – основная причина смертности и стойкой инвалидизации. Предупреждение сердечно-сосудистых заболеваний – наиболее эффективный путь решения проблемы сосудистых поражений головного мозга. В случае уже развившегося сосудистого поражения головного мозга улучшение исхода заболевания может быть достигнуто при помощи включения в комплексную терапию нейрометаболических препаратов. Рассматриваются клинические эффекты L-карнитина (Элькар) у больных с острой и хронической ишемией головного мозга. Отмечено, что максимальный эффект его применения может быть достигнут при одновременном использовании немедикаментозного лечения и адекватной лекарственной терапии.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, ишемический инсульт, L-карнитин, Элькар, нейрометаболическая терапия, лечение.

Для цитирования: Тяжельников А.А., Осмаева З.Х., Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. Возможности применения нейрометаболической терапии у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 108–112. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.108-112

Review

Neuromethabolic therapy in patients with chronic cerebrovascular disorders

А.А.Тяжельников¹, З.Х.Осмаева², П.Р.Камчатнов³, А.В.Чугунов³

¹City Consultative and Diagnostic Polyclinic №121 of the Department of Health of Moscow. 117042, Russian Federation, Moscow, Iuzhnobutovskaya ul., d. 87;

²Chechen State University. 364024, Russian Federation, Grozny, ul. A.Sheripova, d. 32;

³N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

✉ pavkam7@gmail.com

Abstract

Cerebrovascular diseases – the main cause of death and persistent disability. Prevention of cardiovascular diseases is the most effective way to solve the problem of vascular lesions of the brain. In the case of an already developed vascular lesion of the brain, an improvement in the outcome of the disease can be achieved by including neurometabolic drugs in the complex therapy. The clinical effects of L-carnitine (Elkar) in patients with acute and chronic cerebral ischemia are considered. It is noted that the maximum effect of its use can be achieved with the simultaneous use of non-drug treatment and adequate drug therapy.

Key words: chronic cerebral ischemia, ischemic stroke, L-carnitine, Elkar, neurometabolic therapy, treatment.

For citation: Tyazhelnikov A.A., Osmayeva Z.Kh., Kamchatnov P.R., Chugunov A.V. Neuromethabolic therapy in patients with chronic cerebrovascular disorders. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 108–112. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.108-112

Хронические цереброваскулярные заболевания (ХЦВЗ) широко распространены в популяции и связаны с прогрессирующим нарушением когнитивных и двигательных функций, эмоциональными и поведенческими расстройствами, снижением качества жизни больных и нарастающей инвалидизацией. Несмотря на многолетнее изучение проблемы, на сегодняшний день требует уточнения целый ряд вопросов патогенеза и классификации ХЦВЗ, нуждаются в совершенствовании подходы к лечению таких больных.

Наиболее частой причиной ХЦВЗ является микроангиопатия – поражение артерий мелкого калибра. В значительной степени это обусловлено тем, что основная масса белого вещества и подкорковых ядер получает кровоснабжение из артерий малого калибра, которые являются артериями конечного типа и практически не анастомозируют друг с другом [1]. Эти артерии исключительно уязвимы при артериальной гипертензии (АГ), сахарном диабете, их сочетании. Стойкое повышение системного артериального давления (АД), высокое пульсовое давление, обусловленное отхождением артерий малого калибра непосредственно от крупных артериальных стволов основания мозга (отсут-

ствие демпфирующего механизма, способного сгладить амплитуду пульсовой волны) и ряд других причин приводят к изменению структуры и физических свойств сосудистой стенки [2]. Развитие липогалиноза и зон фибриноидного некроза вызывает значительное уменьшение просвета сосуда и снижение перфузии в кровоснабжаемой из него зоне головного мозга. Ситуация осложняется и тем, что малые церебральные артерии выполняют функции резистивного сосудистого русла, играя исключительно важную роль в реализации ауторегуляции мозгового кровообращения. В итоге снижается или даже извращается чувствительность гладкой мускулатуры сосуда к эндогенным сосудорасширяющим стимулам, что обуславливает нарушение перераспределения крови в полости черепа и нестабильность поступления крови к нуждающимся в ней областям мозга [3]. В значительной степени указанные неблагоприятные явления связаны с дисфункцией эндотелия.

Гиперлипидемия, гипергомоцистеинемия, гипергликемия и инсулинорезистентность, сочетание указанных факторов способны активировать процесс системного воспаления, нарушение синтеза оксида азота, образование избыточного количества свободных радикалов (оксидант-

ный стресс), что ведет к еще более быстрому прогрессированию микроангиопатии [4].

Частой причиной поражения мозговых артерий малого калибра является отложение в сосудистой стенке лептотомингеальных и кортикальных артерий и артериол амилоида – амилоидная ангиопатия [5]. Помимо нарушения эластичности сосудистой стенки, наличие амилоидной ангиопатии значительно повышает риск как микрокровоизлияний, так и лобарных внутримозговых гематом. Вероятность развития амилоидной ангиопатии возрастает с возрастом, при этом у больных значительно повышен риск развития когнитивных нарушений в рамках болезни Альцгеймера и деменции смешанного типа.

Одна из важных причин церебральной гипоперфузии с развитием соответствующей симптоматики – атеросклеротическое стенозирующее поражение среднего и крупного калибра. Следствием распространенного атеросклеротического процесса является значительное повышение жесткости артериальной стенки аорты и крупных артерий. Развитие ХЦВЗ в этой ситуации обусловлено не столько непосредственно стенозирующим поражением, сколько нарушениями регуляции просвета сосудов. Убедительно показано, что повышение жесткости стенки аорты достоверным образом ассоциировано с выраженностью поражения перивентрикулярного белого вещества [6]. Важно, что повышение жесткости аортальной стенки ассоциировано с поражением белого вещества не только у пожилых больных, имеющих и другие факторы сердечно-сосудистого риска, но и людей в возрасте 30–45 лет [7]. Кроме того, наличие эмбологенных атеросклеротических бляшек несет угрозу развития артерио-артериальных эмболий.

Нарушение проходимости крупных артерий наблюдается и при менее частых состояниях – ангиитах, врожденной гипо- или аплазии сосудов, гипергомоцистеинемии и пр. Определенную роль в развитии ХЦВЗ играют нарушения сердечного ритма (в первую очередь мерцательная аритмия) и другие источники системных артериальных эмболий. Несмотря на то что в подавляющем большинстве случаев эмболия артериального ствола приводит к развитию обширной зоны инфаркта, который клинически проявляется соответствующей симптоматикой, имеются все основания полагать, что наличие источника артериальных эмболий является фактором риска развития и прогрессирования ХЦВЗ [8].

Задачи лечения пациентов с ХЦВЗ включают в себя предупреждение развития острого инвалидирующего инсульта и замедление прогрессирования заболевания. Основными направлениями лечения таких больных является максимально возможное устранение влияния факторов сердечно-сосудистого риска наряду с нормализацией уровня АД и гликемии, существенное значение имеют контроль массы тела, отказ от курения и избыточного потребления алкоголя. Трудно переоценить роль таких лечебно-профилактических мероприятий, как обеспечение должного уровня физических нагрузок и создание для пациента обогащенной эмоциональными и интеллектуальными стимулами среды. Систематические физические нагрузки оказывают разнообразное действие на организм, приводя к нормализации уровня АД, концентрации глюкозы в крови, способствуя поддержанию когнитивных функций и замедлению темпов нарастания их нарушений [9]. Обсуждается вопрос о том, что более выраженный эффект на состояние интеллектуальных функций могут оказывать игровые нагрузки (спортивные игры – теннис, бадминтон и пр.), тогда как нагрузки циклические (ходьба, плавание) оказывают менее значимый эффект в отношении интеллектуальной сохранности пациентов.

Важным направлением лечения пациентов с ХЦВЗ является назначение нейрометаболических препаратов, оказывающих положительное воздействие на обмен веществ

в головном мозге. Несмотря на существенные различия в механизмах действия таких препаратов и разные точки приложения их фармакологических эффектов, смысл их назначения заключается в активации собственных репаративных процессов в ткани головного мозга и повышении эффективности проводимых реабилитационных мероприятий. Следует иметь в виду, что применение нейрометаболических препаратов без адекватной немедикаментозной стимуляции пациента (лечебная гимнастика, эрготерапия, логопедические занятия, разные варианты когнитивного тренинга и пр.) оказывает менее значимый эффект. Использование нейрометаболических препаратов у значительной части больных способно замедлить дегенеративные процессы, индуцируемые и поддерживаемые церебральной ишемией, и отложить во времени развитие деменции, вместе с тем подавляющее большинство этих препаратов не оказывает значимого влияния на течение основного сосудистого заболевания, в связи с чем применение их в качестве средств профилактики острой и хронической ишемии головного мозга не представляется целесообразным.

На протяжении длительного времени значительный интерес исследователей в области цереброваскулярной патологии и клиницистов вызывает возможность лекарственного воздействия на обмен веществ в ткани головного мозга в условиях его острой и хронической ишемии.

Было показано, что коррекция энергетического метаболизма, нормализация скорости образования и утилизации свободных радикалов, угнетение процессов перекисного окисления, устранение повреждающего действия возбуждающих нейротрансмиттеров и провоспалительных цитокинов одновременно с восстановлением кровотока способны обеспечить уменьшение объема зоны инфаркта, и, соответственно, повысить выживаемость пациентов, уменьшить выраженность неврологического дефицита [10]. Один из представителей лекарственных средств для нейрометаболической терапии – левовращающий изомер карнитина – L-карнитин (Элькар, компания ПИК-ФАРМА, Россия). Практическое применение препарата, введение которого больному приводит к уменьшению выраженности последствия тканевой гипоксии, способствует активации энергетического метаболизма, улучшает состояние микроциркуляции [11, 12], является перспективным направлением лечения пациентов как с острым инсультом, так и с ХЦВЗ.

Элькар обладает способностью активизации энергетического метаболизма за счет утилизации в митохондриях свободных жирных кислот, оказывает антиоксидантное действие, улучшает передачу сигнала в ацетилхолинергических синапсах. Помимо многостороннего действия, оказываемого L-карнитином на метаболизм головного мозга, большой интерес вызывает его влияние на функциональное состояние эндотелия, и, соответственно, на показатели микро- и макроциркуляции, регионарной и системной гемодинамики. Хорошо установлено, что эндотелиальная дисфункция является важным патогенетическим механизмом как острого, так и хронического ишемического поражения головного мозга. Наблюдающиеся при эндотелиальной дисфункции расстройства ауторегуляции мозгового кровообращения и нарушения микроциркуляции усугубляют тяжесть ишемического поражения мозгового вещества и препятствуют достижению полноценного эффекта проводимой терапии. В условиях эксперимента была продемонстрирована способность L-карнитина уменьшать выраженность эндотелиальной дисфункции.

Учитывая роль АГ в развитии цереброваскулярной патологии, интересными представляются данные о влиянии L-карнитина на течение заболевания. Так, в результате серии клинических исследований появилось подтверждение эффективности применения препарата у пациентов с АГ. Одно из рандомизированных двойных слепых исследова-

ний было проведено в группе больных АГ и ишемической болезнью сердца [13]. Пациенты основной группы на протяжении 8 нед получали комбинацию одной из лекарственных форм L-карнитина и α -липовой кислоты, а группа сравнения – плацебо. В результате было установлено, что уровень АД в основной группе к моменту окончания исследования был достоверно ниже, чем в группе сравнения, при этом достоверное снижение регистрировалось как у пациентов с исходно наиболее высоким его уровнем, так и у всех больных с метаболическим синдромом. Также следует отметить, что применение указанной комбинации препаратов сопровождалось увеличением показателей поток-индуцированной вазодилатации (исследование проводилось на плечевой артерии) за счет снижения сосудистого тонуса. Результаты данного исследования дают основание считать, что положительное влияние L-карнитина на состояние центральной гемодинамики, в частности, на уровень системного АД, обусловлено восстановлением функции эндотелия. Эти данные расширяют представления о механизмах действия препарата и дают основания для расширения показаний к его клиническому применению.

Попутно следует отметить способность L-карнитина принимать участие в регуляции кислотно-щелочного равновесия, в частности, за счет влияния, оказываемого на функционирование карбоангидразы [11]. Возможно также, что восстановление функционирования механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения при введении L-карнитина обусловлено участием препарата в восполнении щелочного резерва крови. Учитывая сложности доставки молекул лекарств в область пенумбры при острой церебральной ишемии и ограниченные возможности создания их эффективной концентрации в этой области, представляется, что максимальный эффект в отношении восстановления механизмов церебральной ауторегуляции можно ожидать у пациентов с ХЦВЗ. То есть в полной мере данный эффект может быть достигнут при сохранности определенного уровня мозгового кровотока.

Обсуждая вопрос о влиянии L-карнитина на состояние церебральной гемодинамики, следует отметить, что значительный интерес представляют результаты исследования, проведенного в группе здоровых добровольцев, получавших с пищей избыточное количество жиров, у которых методом регистрации поток-зависимой вазодилатации оценивалась функция эндотелия [14]. В условиях двойного слепого исследования испытуемые были рандомизированы в 2 группы, основная группа получала L-карнитин (2 г в сутки на протяжении 3 нед), группа сравнения – плацебо. Поток-зависимая вазодилатация изучалась на плечевой артерии натощак и после приема унифицированной пищи с высоким содержанием жира. Было установлено, что в группе сравнения через 1,5 ч после еды имело место достоверное снижение пиковой скорости кровотока, отражавшее выраженность эндотелиальной дисфункции. Напротив, в основной группе прием L-карнитина сопровождался значительным приростом скорости кровотока при проведении пробы, подтверждая восстановление функции эндотелия.

Широкий спектр фармакологических эффектов, оказываемых Элькаром в организме, явился основанием для изучения возможности его применения у пациентов с расстройствами мозгового кровообращения, а также сочетанной кардиоцеребральной патологией. За счет своих антиоксидантных свойств предполагается, что L-карнитин препятствует развитию апоптоза и предотвращает дальнейшее повреждение нервной ткани в результате ишемического инсульта; снижает уровень лактата в ишемическом очаге, возможно, за счет переключения энергетического ресурса с анаэробного гликолиза на цикл Кребса [15]. К настоящему времени в нашей стране накоплен обширный

опыт применения L-карнитина для лечения пациентов с острым инсультом [16, 17]. Было убедительно продемонстрировано, что внутривенное применение препарата обеспечивает достоверное уменьшение выраженности очаговой неврологической симптоматики у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. Положительный эффект при применении препарата наступал вне зависимости от локализации очага поражения в каротидных или вертебрально-базиллярной системах, при преимущественно глубинном или поверхностном расположении зоны инфаркта. В ряде исследований была показана возможность одновременного применения L-карнитина и других лекарственных препаратов, необходимых для лечения пациента с острым инсультом.

Результаты исследований последних лет продемонстрировали высокую эффективность применения Элькара у пациентов с острыми расстройствами мозгового кровообращения. Как показали результаты клинического исследования, в которое были включены 40 больных с острым ишемическим инсультом, инъекции препарата Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл показали достаточно высокую эффективность [18]. В ходе исследования было продемонстрировано, что раннее, начиная с 1-х суток заболевания, введение препарата приводило к выраженному достоверному уменьшению выраженности очагового неврологического дефицита [оценивался на основании стандартной шкалы оценки суммарной выраженности неврологического дефицита (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS); $p < 0,05$] и, соответственно, расширению уровня независимости от посторонней помощи в повседневном быту на момент выписки из стационара (оценивался на основании расчета индекса Бартел; $p < 0,01$). Кроме того, было установлено, что темпы и полнота восстановления моторных и сенсорных функций у больных, получавших Элькар, значительно превосходили таковые у пациентов группы сравнения, при этом различия носили достоверный характер. Помимо этого авторы отметили хорошую переносимость препарата, отсутствие клинически значимых лекарственных взаимодействий.

Представляет несомненный практический интерес сделанный авторами вывод о том, что применение Элькара оказалось более эффективным у пациентов с кардиоэмболическим патогенетическим подтипом ишемического инсульта (различия носили достоверный характер по сравнению с пациентами с атеротромботическим инсультом). Вполне вероятно, что такого рода эффект обусловлен положительным влиянием, которое L-карнитин оказывает на обмен веществ в сердечной мышце [19]. Указанное наблюдение делает перспективным дальнейшее изучение целесообразности применения Элькара у пациентов с разными формами кардиоцеребрального синдрома.

Учитывая, что ядро клинической картины ХЦВЗ составляют когнитивные нарушения, тщательно была изучена возможность применения L-карнитина у таких пациентов.

Заслуживает внимания исследование эффективности внутривенного введения отечественного препарата Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл (компания ПИК-ФАРМА) у мужчин (основная группа) старческого возраста, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией II и III степеней с кардиоцеребральным синдромом, по сравнению с контрольной группой, принимающей стандартную терапию. В группе исследования L-карнитин применялся в дозе 1 г/сут однократно в течение 10 дней в комплексе с основной этиопатогенетической терапией. Проведены всестороннее клиническое и инструментальное (мультиспиральная компьютерная томография, ультразвуковая доплерография сосудов, электрокардиография) исследования и применены специальные опросники для диагностики когнитивных нарушений и 6-минутный тест ходьбы для оценки толерантности к физической на-

грузке. Через 10 дней терапии увеличилась дистанция ходьбы, статистически значимо повысились когнитивные функции у пациентов по данным неврологических тестов (таблица Шульте, тест Мини-Ког, рисование часов). Исследователи рекомендуют назначение L-карнитина как мультимодального препарата, обладающего кардиопротекторными, антиоксидантными и нейропротекторными эффектами, к широкому применению у больных дисциркуляторной энцефалопатией и кардиоцеребральным синдромом [20].

В исследовании безопасности и эффективности применения препарата Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта использовали внутримышечное введение по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней с повторным курсом через 10 дней в комплексной терапии II этапа постинсультной реабилитации. Эффективность лечения оценивали на 1, 7–10 и 28–30-й дни терапии по шкалам: NIHSS, MFI-20, HADS, Визуальная аналоговая шкала и по индексу Бартел. Применение L-карнитина у больных с ишемическим инсультом заметно повысило их удовлетворенность своим состоянием. На фоне терапии значимо снизилась частота жалоб как церебрального, так и общесоматического характера, что сочеталось с достоверным уменьшением тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS. Кроме того, значимо снизился уровень общей астении и психоэмоциональных нарушений, что привело к уменьшению доли больных, зависящих от посторонней помощи (индекс Бартел) [21].

В связи с этим интерес вызывают результаты исследования, в ходе которого было показано, что применение L-карнитина повышает поступление в ткань мозга ингибитора ацетилхолинэстеразы – галантамина, широко используемого для лечения пациентов с болезнью Альцгеймера и другими типами деменции [22]. При этом было обнаружено увеличение концентрации ацетилхолина – ключевого нейротрансмиттера реализации когнитивных функций, преимущественно в лобной коре и гиппокампе, в количествах, значительно превышающих соответствующие показатели в контрольной группе. Также продемонстрировано участие одного из метаболитов L-карнитина – ацетил-L-карнитина – в синтезе ацетилхолина в головном мозге [23].

Убедительно продемонстрирована эффективность применения Элькара в составе комплексной терапии не только у больных с острым инсультом или его последствиями, но и у пациентов с

ХЦВЗ (дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая ишемия головного мозга), вертебрально-базиллярной недостаточностью [10, 11]. Оценка влияния L-карнитина на состояние когнитивных функций у больных с дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших лакунарные инфаркты, развитие которых было обусловлено наличием сахарного диабета 2-го типа, была проведена в ходе открытого рандомизированного исследования [12]. Контроль состояния больных включал в себя использование методов нейровизуализации, комплексное нейропсихологическое тестирование; наряду с L-карнитином задействованные в исследовании больные получали другие нейрометаболические препараты, в частности антиоксиданты. Результаты исследования продемонстрировали, что на фоне приема Элькара имело место достоверное улучшение показателей абстрактного и конкретного мышления, памяти. По мнению авторов, клинические эффекты были обусловлены ин-

гибированием процессов перекисного окисления липидов, а также нормализацией уровня глюкозы крови, наблюдавшейся на фоне применения L-карнитина (у части пациентов оказалось возможным уменьшение дозы принимаемых сахароснижающих препаратов).

Длительность курса лечения иточные дозы L-карнитина определяются индивидуально. Принимать препарат следует длительное время, не ожидая чрезмерно скорого наступления клинического эффекта. Одновременно необходимо проведение лечения и обеспечение мероприятий вторичной профилактики цереброваскулярных нарушений, направленных на устранение имеющихся факторов сердечно-сосудистого риска, в частности, коррекцию уровня АД, устранение нарушений липидного и углеводного обмена.

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований показывают эффективность и

безопасность применения препарата Элькар (L-карнитин) раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл (компания ПИК-ФАРМА) при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения. Назначение препарата проводится в составе базисной комплексной фармакотерапии. Данную информацию необходимо учитывать врачам при выборе оптимального препарата, обладающего мультимодальным действием с антиоксидантными, кардиопротекторными и нейропротекторными свойствами, особенно для лечения коморбидных пациентов.

Литература/References

- Blinder P, Tsai PS, Kaufhold JP et al. The cortical angiome: an interconnected vascular network with noncolumnar patterns of blood flow. *Nat Neurosci* 2013; 16: 889–97. <http://doi.org/10.1038/nn.3426>
- Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 2009. / Gulevskaia T.S., Morgunov V.A. Patologicheskaja anatomija narushenij mozgovo- krovoobrashchenija pri ateroskleroze i arterial'noi gipertenzii. M.: Meditsina, 2009. [in Russian]
- Nishimura N, Rosidi NL, Iadecola C, Schaffer CB. Limitations of collateral flow after occlusion of a single cortical penetrating arteriole. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 30: 1914–27. <http://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.157>
- Kampoli AM, Tousoulis D, Briasoulis A et al. Potential pathogenic inflammatory mechanisms of endothelial dysfunction induced by type 2 diabetes mellitus. *Curr Pharm Des* 2011; 17 (37): 4147–58.
- McLaughlan D, Malik GA, Robertson NP. Cerebral amyloid angiopathy: subtypes, treatment and role in cognitive impairment. *J Neurol* 2017; 264: 2184–6. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8608-7>
- Cooper L, Woodard T, Sigurdsson S et al. Cerebrovascular Damage Mediates Relations Between Aortic Stiffness and Memory. *Hypertension* 2016; 67: 176–82. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06398>
- Pase MP, Himani JJ, Mitchell GF et al. Association of aortic stiffness with cognition and brain aging in young and middle-aged adults: the Framingham third generation cohort study. *Hypertension* 2016; 67 (3): 513–9. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06610>
- Prystowsky EN, Padanilam BJ. Preserve the Brain: Primary Goal in the Therapy of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (6): 540–2. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.038
- Dementia And Physical Activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial. *BMJ* 2018; 361: k1675. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1675>
- Gusev E, Skvortsova V. Brain Ischemia. New York-Boston-Dordrecht-London: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2003.
- Кузин В.М. Карнитина хлорид (25 лет в клинической практике). *PMЖ*. 2003; 11 (10): 5–9. / Kuzin V.M. Karnitina khlorid (25 let v klinicheskoi praktike). *RMZh*. 2003; 11 (10): 5–9. [in Russian]
- Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю., Ким Е.К. Антиоксидантная активность милдроната и L-карнитина при лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Эксп. клин. фарм.* 2003; 66 (3): 32–5. / Suslina Z.A., Fedorova T.N., Maksimova M.Yu., Kim E.K. Antioksidantnaja aktivnost' mil'dronata i L-karnitina pri lechenii patsientov s tserebrovaskulyarnymi zabolevanijami. *Эксп. клин. фарм.* 2003; 66 (3): 32–5. [in Russian]
- McMackin C, Widlansky M, Hamburg N et al. Effect of combined treatment with alpha-Lipoic acid and acetyl-L-carnitine on vascular function and blood pressure in patients with coronary artery disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9 (4): 249–55.
- Volek J, Judelson D, Silvestre R et al. Effects of carnitine supplementation on flow-mediated dilation and vascular inflammatory responses to a high-fat meal in healthy young adults. *Am J Cardiol* 2008; 102 (10): 1413–7.
- Гусев Е.И., Кузин В.М., Колесникова Т.Н. и др. Карнитин – ведущий фактор регенерации нервной ткани. *Мед. информационный вестн.* 1999 (февраль): с. 11–23. / Gusev E.I., Kuzin V.M., Kolesnikova T.N. i dr. Karnitin – vedushchii faktor regeneratsii nervnoi tkani. *Мед. informatsionnyi vestn.* 1999 (fevral'): s. 11–23. [in Russian]
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. *Нервные болезни.* 2002; 1: 3–10. / Gusev E.I., Skvortsova V.I. Neuroprotektivnaja terapija ishemicheskogo insulta. *Nervnye bolezni.* 2002; 1: 3–10. [in Russian]
- Попова Т.Е. Особенности развития и коррекции гипоксии у больных с ишемическим инсультом. *Дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.* / Popova T.E. Osobennosti razvitiia i korektsii gipoksii u bol'nykh s ishemicheskim insultom. *Dis. ... kand. med. nauk. М., 2001.* [in Russian]
- Бодыхов М.К., Стаховская Л.В., Салимов К.А., Чер Сун И. Оценка безопасности и эффективности препарата «Элькар» (левокарнитин) у пациентов в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе. *PMЖ. Неврология. Психиатрия.* 2011; 19 (9): 3–8. / Bodykhov M.K., Stakhovskaia L.V., Salimov K.A., Cher Sun I. Otsenka bezopasnosti i effektivnosti preparata "El'kar" (levokarnitin) u patsientov v ostrom periode ishemicheskogo insulta v karotidnoi sisteme. *RMZh. Nevrologiia. Psikhiiatriia.* 2011; 19 (9): 3–8. [in Russian]
- Ferrari R, Merli E, Cicchitelli G et al. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1033: 79–91.
- Головкин В., Зуев А., Привалова М. и др. Когнитивные нарушения и кардиореспираторная дисфункция при дисциркуляторной энцефалопатии с кардиоцеребральным синдромом. *Врач.* 2018; 29 (4): 51–3. DOI: 10.29296/25877305-2018-04-09 / Golovkin V., Zuev A., Privalova M. i dr. Kognitivnye narusheniia i kardiorespiratornaia disfunktsiia pri distsirkulatornoi entsefalopatii s kardiotserebral'nym sindromom. *Vrach.* 2018; 29 (4): 51–3. DOI: 10.29296/25877305-2018-04-09 [in Russian]
- Чичановская Л.В., Бахарева О.Н., Сорокина К.Б. Исследование безопасности и эффективности L-карнитина у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2017; 12 (2): 65–9. / Chichanovskaia L.V., Bakhareva O.N., Sorokina K.B. Issledovanie bezopasnosti i effektivnosti L-karnitina u bol'nykh v ranнем vosstanovitel'nom periode ishemicheskogo insulta. *Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova.* 2017; 12 (2): 65–9. [in Russian]
- Svoboda Z, Květina J, Herink J et al. Galantamine antiacetylcholinesterase activity in rat brain influenced by L-carnitine. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2005; 149 (2): 335–7.
- Nalecz K, Miecz D, Berezowski V et al. Carnitine: transport and physiological functions in the brain. *Mol Aspects Med* 2004; 25 (5–6): 551–67.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тяжелников Андрей Александрович – канд. мед. наук, глав. врач ГБУЗ «КДП №121»

Осмаева Зарета – ассистент каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Медицинского института ФГБОУ ВО ЧГУ

Камчатнов Павел Рудольфович – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: pavkam7@gmail.com

Чугунов Александр Вильмирович – канд. мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»