

Пизова Н.В.

Кафедра неврологии и медицинской генетики с курсом нейрохирургии ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия
150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

Клинический опыт применения L-лизина эсцината при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются основными причинами инвалидизации и смертности населения России. Инсульт — третья по значимости после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний причина увеличения смертности. Растет распространенность болезней системы кровообращения — атеросклероза, артериальной гипертензии (АГ). Терапия ЦВЗ должна быть направлена на основное заболевание, на фоне которого развивается сосудистая катастрофа (атеросклероз, АГ, патология сердца и др.), регресс неврологических и психопатологических синдромов, улучшение церебрального кровотока и метаболических процессов. В нашей стране широко используются нейропротективные средства, эффективность которых установлена в неконтролируемых и небольших плацебоконтролируемых исследованиях. Назначение этих лекарственных средств обосновывается важной ролью патогенетических механизмов церебральной ишемии. Представлены данные о клиническом применении L-лизина эсцината при ишемическом инсульте (ИИ), гипертоническом кризе и хронических нарушениях мозгового кровообращения, обсуждаются механизм действия препарата и патогенетические механизмы сосудистых поражений головного мозга. По данным ряда исследований, отмечена целесообразность включения L-лизина эсцината в комбинированную нейропротективную терапию у больных с ИИ, гипертоническим церебральным кризом, гипертонической энцефалопатией, что связано с его противоотечным эффектом, в частности предупреждением формирования вазогенного отека головного мозга, повышением тонуса мозговых вен, улучшением венозного оттока. Указано на необходимость индивидуализированного подхода к лечению ЦВЗ с учетом имеющихся факторов риска, соматической и неврологической патологии.

Ключевые слова: ишемический инсульт; гипертонический криз; хронические нарушения мозгового кровообращения; L-лизина эсцинат.

Контакты: Наталья Вячеславовна Пизова; pizova@yandex.ru

Для ссылки: Пизова Н.В. Клинический опыт применения L-лизина эсцината при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;(1):107–110.

Clinical experience with L-lysine escinate for acute and chronic cerebral circulatory disorders

Pizova N.V.

*Department of Neurology and Medical Genetics with Course of Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia
5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000*

Cerebrovascular diseases (CVD) are major causes of disability and death in Russia. Stroke is the third significant cause of higher death rates after cardiovascular disease and cancer. The prevalence of circulatory diseases, such as atherosclerosis and hypertension, is on the rise. Therapy for CVD must be aimed at the underlying disease in which vascular catastrophe (atherosclerosis, hypertension, heart disease, etc.) develops, at the regression of neurological and psychopathological syndromes, and at the improvement of cerebral blood flow and metabolic processes. Neuroprotective agents, whose efficacy has been established in uncontrolled and small placebo-controlled trials, are widely used in our country. The prescription of these medications is substantiated by the important role of the pathogenetic mechanisms underlying cerebral ischemia. This paper gives data on the clinical use of L-lysine escinate for ischemic stroke (IS), hypertensive crisis, and chronic cerebral circulatory disorders and discusses the mechanism of this drug's action and the pathogenetic mechanisms of cerebrovascular lesions. A number of investigations have shown it expedient to incorporate L-lysine escinate in the combined neuroprotective therapy of patients with IS, cerebral hypertensive crisis, and hypertensive encephalopathy, which is associated with its antiedematous effect, particularly in preventing vasogenic brain edema, in enhancing the tone of cerebral veins, and in improving venous outflow. It is stated that there is a need for an individualized approach to treating CVD, by taking into consideration the existing risk factors and somatic and neurological diseases.

Key words: ischemic stroke; hypertensive crisis; chronic cerebral circulatory diseases; L-lysine escinate.

Contact: Natalia Vyacheslavovna Pizova; pizova@yandex.ru

For reference: Pizova N.V. Clinical experience with L-lysine escinate for acute and chronic cerebral circulatory disorders. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;(1):107–110.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-107-110>

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) занимают лидирующие позиции среди причин инвалидизации и смертности населения России. Лечение и профилактика этих заболеваний — не только важная медицинская, но и серьезная соци-

альная проблема. В России, как и в других развитых странах, инсульт является третьей по значимости причиной увеличения смертности после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Распространенность основных болезней

системы кровообращения — атеросклероза, артериальной гипертензии (АГ) — за последние годы не уменьшилась, что в сочетании с постарением населения поддерживает заболеваемость инсультом на стабильно высоком уровне [1].

Ишемический инсульт (ИИ) представляет собой клинический синдром острого сосудистого поражения мозга и может являться исходом различных патологических состояний системы кровообращения: сосудов, сердца, крови [2].

У пациентов с хроническими прогрессирующими формами ЦВЗ существенную роль в социальной дезадаптации играет когнитивная дисфункция [3–5]. Хроническая прогрессирующая форма цереброваскулярной патологии характеризуется развитием многоочагового или диффузного ишемического поражения головного мозга и проявляется комплексом неврологических и нейропсихологических нарушений [6, 7]. Основным этиологическим фактором церебральной микроангиопатии является АГ, вызывающая артериосклероз (липогиалиноз) мелких пенетрирующих артерий и артериол (гипертоническую артериопатию). У больных, не страдающих АГ, поражение мелких артерий может быть связано с сенильным артериосклерозом, амилоидной ангиопатией, наследственными и воспалительными ангиопатиями или другими причинами. Диффузное поражение мелких артерий при хроническом нарушении мозгового кровообращения сопровождается широким спектром изменений в головном мозге, наиболее важными из которых являются: 1) диффузное поражение белого вещества (лейкоэнцефалопатия); 2) множественные лакунарные инфаркты в глубинных отделах мозга; 3) микроинфаркты; 4) микрогеморрагии; 5) атрофия коры больших полушарий и гиппокампа [8]. Формирование этих изменений не всегда протекает с клинической картиной острого цереброваскулярного нарушения (инсульт, транзиторная ишемическая атака).

В настоящее время основными факторами риска ЦВЗ считают возраст, АГ, сахарный диабет (СД), атеросклероз сонных артерий, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых осложнений [2]. Каждый из таких факторов ассоциируется с поражением сосудистой системы, наиболее ранним проявлением которого является эндотелиальная дисфункция. Сосуды — один из главных органов-мишеней, который поражается при самых разных заболеваниях и состояниях: АГ, атеросклерозе, СД, старении [9, 10]. Среди основных факторов риска особое место занимает АГ, что, несомненно, связано с ее распространенностью в популяции. АГ можно считать величайшей в истории человечества неинфекционной пандемией [11]. Острое повышение артериального давления (АД), особенно повторяющееся, сопровождающееся некрозом миоцитов сосудистой стенки, плазморрагией и ее фибриноидным некрозом, может привести к формированию милиарных аневризм с развитием в дальнейшем кровоизлияния в мозг, а также к набуханию стенок, сужению или закрытию просветов артериол с последующим возникновением малых глубинных (лакунарных) инфарктов мозга [6].

Терапия ЦВЗ должна быть направлена на основное заболевание, на фоне которого развивается сосудистая катастрофа (атеросклероз, АГ, патология сердца и др.), регресс неврологических и психопатологических синдромов, улучшение церебрального кровотока и метаболических процессов. При ведении пациентов, перенесших ИИ или имеющих высокий риск его развития, основная роль принадлежит мероприятиям, которые позволяют устранить факторы риска инсульта: отказу от курения, злоупотребления алкоголем, снижению избыточной массы тела, рациональному питанию. В остром периоде инсульта большое значение имеет недифференцированная терапия, направленная на поддержание жизненно важных функций, профилактику возможных осложнений (пневмония, пролежни, мочевая

инфекция и др.) и раннюю активизацию больного. При лечении ИИ эффективны тромболитизис и раннее назначение аспирина, в случае злокачественного отека жизнь больного может спасти декомпрессионная краниотомия. При геморрагическом инсульте всегда обсуждается хирургическое лечение, которое в случае аневризматического субарахноидального кровоизлияния является одним из наиболее эффективных методов лечения.

Для профилактики повторного инсульта проводится антигипертензивная терапия с достижением нормального уровня АД, по показаниям используются антиагреггантные средства (при некардиоэмболическом инсульте) или антикоагулянты (кардиоэмболический инсульт), статины и хирургическое лечение (каротидная эндартерэктомия или стентирование) при значительном стенозе внутренней сонной артерии.

На экспериментальных моделях церебральной ишемии показана эффективность многих лекарственных средств, воздействующих на различные звенья патогенеза, однако ни для одного из них она убедительно не доказана в многоцентровых плацебоконтролируемых исследованиях. Данные метаанализа нескольких крупных плацебоконтролируемых исследований свидетельствуют об эффективности цитиколина, назначенного в первые сутки с момента развития ИИ [12].

В нашей стране широко используются нейропротективные средства, эффективность которых установлена в неконтролируемых и небольших плацебоконтролируемых исследованиях. Назначение этих лекарственных средств обосновывается важной ролью следующих патогенетических механизмов церебральной ишемии: гипоксия, лактат-ацидоз, деструктивные нарушения мозговой ткани вследствие формирования трансмембранных расстройств в условиях агрессивной роли микроглии, эксайтотоксичность (глутамат- и аспартатергическая) на фоне возникшего оксидантного стресса, увеличение внутриклеточного содержания Ca^{2+} , приводящего к нарушению электротранспортной функции нейронов. Установлены два механизма гибели нейронов при церебральной ишемии — гипоксический и ускорение нейронального апоптоза вследствие интенсивной экспрессии генов апоптоза [13–16].

Клинический интерес представляет оригинальный препарат, единственный парентеральный ангиопротектор L-лизина эсцинат®. В 70–90-е годы прошлого столетия в экспериментах на животных отмечено противоотечное и нейропротективное действие препарата [17–20]. Противоотечное действие L-лизина эсцината связывают со снижением сосудистой проницаемости, стабилизацией гематоэнцефалического барьера, подавлением начальной экссудативной стадии воспаления, улучшением венозного кровообращения. Препарат, угнетая активность лизосомальных гидролаз, препятствует расщеплению мукополисахаридов в стенках капилляров и окружающей их соединительной ткани, нормализует повышенную сосудисто-тканевую проницаемость [21–24]. В тканях, страдающих от гипоксии, L-лизина эсцинат нормализует содержание АТФ в эндотелиоцитах, предупреждает активацию фосфолипазы А2 и высвобождение арахидоновой кислоты, угнетает адгезию нейтрофилов, подавляет процессы перекисного окисления липидов [24]. Предполагается, что нейропротективное действие эсцината на ранних этапах ишемии мозга обусловлено снижением активности эндотелиальных клеток, вызванной гипоксией.

Первый опыт применения L-лизина эсцината в остром периоде ИИ [25] свидетельствовал о его позитивном действии в виде снижения отечного синдрома, восстановления функциональной активности головного мозга и уменьшения степени инвалидизации. П.В. Волошин и соавт. [18]

изучали эффективность L-лизина эсцината у 129 больных (69 мужчин и 60 женщин) в возрасте от 46 до 75 лет (средний возраст $63,9 \pm 0,9$ года) с впервые возникшим ИИ. У 11 из этих пациентов в первые сутки заболевания общее состояние было относительно удовлетворительным, у 54 — средней степени тяжести, у 48 — тяжелым и у 16 — крайне тяжелым. Все больные были разделены на две однородные по клиническим особенностям, сопутствующей патологии, возрасту и полу группы: 1-я группа ($n=65$) получала стандартную терапию, 2-я группа ($n=64$) — дополнительно 0,1% раствор L-лизина эсцината по 10,0 мл внутривенно капельно 5 дней и 2,5% раствора тиапризолина по 2,0 мл внутривенно 10 дней. Отмечено, что за период пребывания в больнице летальность в 1-й группе составила 15,4% (10/65), а во 2-й группе она была несколько ниже — 10,9% (7/64): среди больных с исходно средней степенью тяжести ИИ умер только 1 пациент 1-й группы; среди больных с тяжелой степенью инсульта — 6 больных 1-й группы и 1 больной 2-й группы; среди больных с крайне тяжелой степенью инсульта — 3 больных 1-й группы и 6 больных 2-й группы.

Б.Г. Гафуров [26] изучал действие L-лизина эсцината в составе комплексной терапии у 49 пациентов с полусферным ИИ, поступивших в стационар не позднее 48 ч после его развития; 29 из этих больных (основная группа) с целью лечения и предупреждения отека головного мозга был назначен L-лизина эсцинат внутривенно капельно в разведении на 100 мл физиологического раствора: по 10 мл 2 раза в день в первые 6 дней, затем до 12-го дня по 5 мл 2 раза в день. При этом 10 пациентов основной группы получали L-лизина эсцинат в первые 12 ч после развития инсульта, на догоспитальном этапе, а остальные 19 больных — сразу при поступлении в стационар, к концу первых суток или на 2-е сутки. Как показали результаты исследования, под влиянием препарата наблюдались ускоренное восстановление уровня бодрствования и регресс неврологического дефицита, улучшение биоэлектрической активности мозга и параметров вегетативной регуляции.

В другом исследовании [27] у 40 больных ИИ L-лизина эсцинат (30 мл 0,1% раствора в 200 мл физиологического раствора в течение 10 дней), мексидол (100 мг внутривенно 10 дней, затем 125 мг внутрь 3 раза в день 1,5 мес) и цераксон (1000 мг внутривенно в течение 10 дней, затем внутрь по 2 мл 3 раза в день 30 дней) назначали в дополнение к основной терапии. Группа сравнения включала 40 больных ИИ, сопоставимых по полу, возрасту и основным клиническим характеристикам (средний балл по шкале тяжести инсульта, средний балл по шкале Рэнкина). В этом исследовании не выявлено различий в летальности в сравниваемых группах, но в группе нейропротективной терапии отмечена тенденция к снижению летальности в первые 3 дня ИИ. В группе нейропротективного лечения наблюдались более быстрое восстановление уровня сознания и неврологического дефицита, более значительное снижение степени инвалидизации. На 12-й день лечения средний балл по шкале Глазго составил $14,1 \pm 0,8$ в группе нейропротективной терапии и $12,8 \pm 1,4$ в группе сравнения, средний балл тяжести инсульта — соответственно $5,5 \pm 3,8$ и $6,6 \pm 4,8$, средний балл по шкале Рэнкина — $2,6 \pm 0,6$ и $3,2 \pm 0,5$, средний балл по индексу Бартел — $23,2 \pm 0,8$ и $34,8 \pm 1,7$. На основании этого исследования авторы сделали заключение об эффективности комбинации нескольких нейропротекторов у больных ИИ и целесообразности включения L-лизина эсцината в комбинированную нейропротективную терапию.

В литературе представлены данные лечения церебральных гипертензивных кризов с использованием L-лизина эсцината [28]. Исследование включало 86 пациентов с гипертензивным церебральным кризом, проходивших курс лечения

в стационаре, методом рандомизации разделенных на две группы: 1-я группа — 43 пациента (23 мужчины и 20 женщин, средний возраст $54,4 \pm 5,2$ года), которым проводили стандартную антигипертензивную терапию (10 мг эналаприла и 12,5 мг гидрохлортиазида 2 раза в сутки); 2-я группа (контроль) — 43 пациента (22 мужчины и 21 женщина, средний возраст $57,9 \pm 3,8$ года), которым к стандартной терапии добавляли 0,1% раствора L-лизина эсцината по 10,0 мл внутривенно капельно в течение 10 дней. В 1-й группе в течение 10 дней у 4 (9%) больных возникли повторные гипертензивные кризы, во 2-й группе повторных гипертензивных кризов не наблюдалось. Частота нормализации АД (достижение целевых значений в течение 10 дней) была выше во 2-й группе (60% случаев), чем в 1-й (42%). В группе пациентов, принимавших L-лизина эсцинат, отмечены более выраженное улучшение субъективного самочувствия, снижение интенсивности головной боли по сравнению с группой пациентов, леченных только антигипертензивными средствами. Авторы объясняют положительное действие L-лизина эсцината у больных АГ его противоотечным эффектом, в частности предупреждением формирования вазогенного отека головного мозга, повышением тонуса мозговых вен, улучшением венозного оттока, и рекомендуют использовать L-лизина эсцинат в комбинированной терапии гипертензивного церебрального криза, гипертензивной энцефалопатии.

Препарат широко применяется на догоспитальном этапе у больных с остро возникшей патологией спинного и головного мозга (травма, инсульт) [29]. В настоящее время некоторые авторы [20] имеют опыт использования L-лизина эсцината более чем у 900 пациентов с инсультом и черепно-мозговой травмой.

Т.С. Мищенко представлены результаты изучения эффективности и переносимости L-лизина эсцината в лечении ликворно-венозных нарушений у пациентов с хронической ишемией мозга. Все пациенты получали базисную терапию согласно стандартам лечения больных с хронической ишемией мозга (дисциркуляторной энцефалопатией), включавшую гипотензивные, гиполипидемические средства, антиагреганты [30]. Пациенты основной группы наряду с базисной терапией ежедневно на протяжении 10 дней (1 раз в день в первой половине дня) получали 0,1% раствор L-лизина эсцината по 10 мл внутривенно капельно в 50 мл физиологического раствора. По окончании 10-дневного курса лечения по сравнению с исходным состоянием отмечались нормализация линейной скорости кровотока в базальной вене Розенталя, уменьшение выраженности субъективных жалоб пациентов. После завершения курса лечения спонтанная пульсация церебрального участка ретинальной вены восстанавливалась у 94,7% пациентов основной группы и только у 2,7% пациентов контрольной группы, что дополнительно свидетельствовало о высокой эффективности препарата.

В заключение следует отметить, что при лечении ЦВЗ необходим строго индивидуализированный подход с учетом имеющихся факторов риска, соматической и неврологической патологии.

Перспективным является применение препарата L-лизина эсцинат в ургентной терапии, в первую очередь при состояниях, требующих уменьшения отека головного мозга и улучшения мозгового кровообращения. Накопленный клинический опыт и показания, официально зарегистрированные в Российской Федерации, позволяют сегодня широко использовать L-лизина эсцинат в клинической практике. Представляется целесообразным проведение многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого исследования L-лизина эсцината, основанного на принципах доказательной медицины и существующих принципах формирования стандартов лечения.

- Оганов РГ, Масленникова ГЯ. Сердечно-сосудистые заболевания и демографическая ситуация в России. В кн.: Труды I Национального Конгресса «Кардионеврология». Под ред. М.А. Пирадова, А.В. Фоякина. Москва; 2008. С. 18–23. [Oganov RG, Maslennikova GYa. Cardiovascular disease and demographic situation in Russia. In: *Trudy I Natsional'nogo Kongressa «Kardionevrologiya»* [Proceedings Of The First National Congress "Cardioneurology"]. Piradov MA, Fonyakin AV, editors. Moscow; 2008. P. 18–23.]
- Сулина ЗА, Пирадов МА, редакторы. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Москва: МЕДпресс-информ; 2008. 288 с. [Suslina ZA, Piradov MA, editors. *Insult: diagnostika, lechenie, profilaktika* [Stroke: diagnosis, treatment, prevention]. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 288 p.]
- Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2011;(1):27–33. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive disorders in patients with essential hypertension and their treatment. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;(1):27–33. (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2011-1304>
- Старчина ЮА, Парфенов ВА. Когнитивные расстройства при цереброваскулярных заболеваниях: диагноз и лечение. *Русский медицинский журнал*. 2008;16(12):1650–2. [Starchina YuA, Parfenov VA. Cognitive disorders in cerebrovascular diseases: diagnosis and treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2008;16(12):1650–2. (In Russ.).]
- Дайникова ЕИ, Пизова НВ. Когнитивный резерв и когнитивные нарушения: лекарственные и нелекарственные методы коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(специальный выпуск 2):62–8. [Dainikova EI, Pizova NV. Cognitive reserve and cognitive impairments: drug and nondrug treatments. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(2s):62–8. (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-62-68>
- Верещагин НВ, Моргунов ВА, Гулевская ТС. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. Москва: Медицина; 1997. 283 с. [Vereshchagin NV, Morgunov VA, Gulevskaya TS. *Patologiya golovnogo mozga pri ateroskleroze i arterial'noi gipertonii* [Brain pathology in atherosclerosis and arterial hypertension]. Moscow: Meditsina; 1997. 283 p.]
- Яхно НН, Дамулин ИВ, Захаров ВВ. Дисциркуляторная энцефалопатия. Москва; 2000. 32 с. [Yakhno NN, Damulin IV, Zakharov VV. *Distsirkulyatornaya entsefalopatiya* [Dyscirculatory encephalopathy]. Moscow; 2000. 32 p.]
- Левин ОС. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении. *Consilium medicum*. 2007;(8):72–9. [Levin OS. Dyscirculatory encephalopathy: current views on the mechanisms of development and treatment. *Consilium medicum*. 2007;(8):72–9. (In Russ.).]
- Орлова ЯА, Агеев ФТ. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. *Сердце*. 2006;(5):65–9. [Orlova YaA, Ageev FT. The stiffness of the arteries as the integral indicator of cardiovascular risk: physiology, assessment methods and medical correction. *Serdtshe*. 2006;(5):65–9. (In Russ.).]
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. On behalf of the European Network for Noninvasive Investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(21):2588–605. Epub 2006 Sep 25.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Москва; 2010. [Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii (chetvertiy peresmotr) [Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations (fourth revision)]. Moscow; 2010.]
- Пизова НВ. Производные янтарной кислоты в терапии цереброваскулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010;(1):67–70. [Pizova NV. Succinic acid derivatives in therapy for cerebrovascular disease. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;(1):67–70. (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2010-7413>
- Гусев ЕИ. Проблемы инсульта в России. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003;9(Инсульт):3–5. [Gusev EI. Stroke in Russia. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2003;9(Insult):3–5. (In Russ.).]
- Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Ишемия головного мозга. Москва: Медицина; 2001. 328 с. [Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemiya golovnogo mozga* [Cerebral ischemia] Moscow: Meditsina; 2001. 328 p.]
- Виленский ВС, Аносов НН. Инсульт. Ленинград: Медицина; 1980. 272 с. [Vilenskii VS, Anosov NN. *Insult* [Stroke]. Leningrad: Meditsina; 1980. 272 p.]
- Гусев ЕИ, Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ. Эпидемиология инсульта в России. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003;9(Инсульт):114. [Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV. Epidemiology of stroke in Russia. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2003;9(Insult):114. (In Russ.).]
- Островая ТВ. Роль препарата L-лизин-эсцинат в современной стратегии нейропротекции. Вопросы экспериментальной и клинической медицины. 2008;2(12):39–49. [Ostrovaya TV. The role of L-lysine-ascent in modern strategies of neuroprotection. *Voprosy eksperimental'noi i klinicheskoi meditsiny*. 2008;2(12):39–49. (In Russ.).]
- Волошин ПВ, Малахов ВА, Загородняя НА. Эндотелиальная дисфункция у больных с церебральным ишемическим инсультом: пол, возраст, тяжесть заболевания, новые возможности медикаментозной коррекции. *Международный неврологический журнал*. 2007;(2):15–20. [Voloshin PV, Malakhov VA, Zagorodnyaya NA. Endothelial dysfunction in patients with cerebral ischemic stroke: gender, age, disease severity, new opportunities for medical correction. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal*. 2007;(2):15–20. (In Russ.).]
- Никонов ВВ, Савицкая ИБ, Павленко АЮ. Клинические аспекты лечения отека мозга. *Медицина неотложных состояний*. 2007;(4):28–36. [Nikonov VV, Savitskaya IB, Pavlenko AYu. Clinical aspects of brain edema treatment. *Meditsina neotlozhnykh sostoyanii*. 2007;(4):28–36. (In Russ.).]
- Никонов ВВ, Савицкая ИБ. Острая церебральная недостаточность: место L-лизина эсцината. *Медицина неотложных состояний*. 2010;(3):39–42. [Nikonov VV, Savitskaya IB. Acute cerebral insufficiency: place of L-lysine ascent. *Meditsina neotlozhnykh sostoyanii*. 2010;(3):39–42. (In Russ.).]
- Яснецов ВВ, Новиков ВЕ. Фармакология отека головного мозга. Москва: ВНИИТИ; 1994. [Yasnetsov VV, Novikov VE. *Farmakologiya oteka golovnogo mozga* [Pharmacology of cerebral edema]. Moscow: VINITI; 1994.]
- Frick RW. Three treatment for chronic venous insufficiency: escin, hydroxyethylrutin, and Daflon. *Angiology*. 2000 Mar;51(3):197–205.
- Marhuenda E, Alarcon de la Lastra C, Martin MJ. Antisecretory and gastroprotective effects of aescin in rats. *Gen Pharmacol*. 1994 Oct;25(6):1213–9.
- Reparile: a selective anti-oedematous and anti-inflammatory agent. *Koln: Madaus A.Y.*;1989; 34 p.
- Пулик АР, Тимченко НД, Изай НИ и др. Опыт применения L-лизина эсцината при острой сосудистой патологии головного мозга. *Новости медицины и фармации*. 2005;14(174):10. [Pulik AR, Timchenko ND, Izai NI, et al. Experience in the use of L-lysine ascent in acute vascular pathology of the brain. *Novosti meditsiny i farmatsii*. 2005;14(174):10. (In Russ.).]
- Гафуров БГ. Эффективность противоотечного препарата L-лизина эсцината при церебральном инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;12(2):31–4. [Gafurov BG. Efficiency of antiedematous drug L-lysine ascent for cerebral stroke. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;12(2):31–4. (In Russ.).]
- Никонов ВВ, Савицкая ИБ. Новые возможности комбинированной нейропротекции в лечении ишемического инсульта. *Нейронауки*. 2007;3(1-2):85–8. [Nikonov VV, Savitskaya IB. New possibilities of combined neuroprotection in the treatment of ischemic stroke. *Neironauki*. 2007;3(1-2):85–8. (In Russ.).]
- Визир ВА, Волошина ИН, Визир ИВ. Оптимизация терапевтической тактики купирования церебральных гипертонических кризов. *Международный неврологический журнал*. 2007;(5):54–8. [Vizir VA, Voloshina IN, Vizir IV. Therapeutic tactics optimization for cerebral edema hypertensive crises relief. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal*. 2007;(5):54–8. (In Russ.).]
- Балатанова ЕА, Вольный ИФ, Пешков ЮВ. Показания к применению L-лизина эсцината и методика использования на догоспитальном этапе. *Медицина неотложных состояний*. 2007;(5):91–3. [Balatanova EA, Vol'nyi IF, Peshkov YuV. Indications for use of L-lysine ascent and methods of use in the prehospital. *Meditsina neotlozhnykh sostoyanii*. 2007;(5):91–3. (In Russ.).]
- Мищенко ТС. Сосудистая дисфункция в патогенезе дисциркуляторной энцефалопатии и возможности ее коррекции. *Здоровье Украины*. 2011;3(18):19. [Mishchenko TS. Vascular dysfunction in the pathogenesis of dyscirculatory encephalopathy and possibilities of its correction. *Zdorov'e Ukrainy*. 2011;3(18):19. (In Russ.).]

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.