

# Лечение ишемического инсульта. Применение холина альфосцерата

*В.А. Парфенов, В.В. Захаров, Д.О. Громова*

В обзоре литературы излагаются международные рекомендации по лечению ишемического инсульта. Приводятся данные о тромболитической и базисной терапии, профилактике повторного инсульта, реабилитационных мероприятиях. Обсуждаются возможности использования холина альфосцерата при ишемическом инсульте, результаты исследований применения холина альфосцерата по данным зарубежных и отечественных авторов.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, реперфузия, тромболитическая терапия, антигипертензивные средства, ранняя реабилитация, нейропротекторы, холин альфосцерат.

Лечение ишемического инсульта (ИИ) является актуальной проблемой современной неврологии, так как ИИ составляет основную часть (70–85%) всех инсультов, представляющих собой 3-ю по частоте причину смертности населения и 1-ю по частоте причину инвалидности среди людей пожилого возраста. Эффективное лечение ИИ должно проводиться в условиях специализированного отделения, поэтому во всех случаях развития ИИ показана экстренная госпитализация больного в отделение инсульта.

Основные направления лечения в остром периоде ИИ включают:

1) тромболитическую терапию (ТЛТ) и другие методы восстановления кровотока (реперфузии);

2) базисную терапию, направленную на обеспечение оптимального уровня функционирования физиологических систем для предупреждения и лечения нарушений дыхания, центральной гемодинамики, сердечной деятельности, гомеостаза, а также на контроль функции глотания, состояния мочевого пузыря, кишечника, кожных покровов;

3) лечение и профилактику сопутствующих неврологических нарушений – отека мозга, острой окклюзионной гидроцефалии, включая декомпрессивную краниотомию при обширном инфаркте в большом полушарии головного мозга или в мозжечке;

4) профилактику тромбоэмболии легочной артерии и глубоких вен нижних конечностей;

5) реабилитационные мероприятия, направленные на восстановление утраченных двигательных, речевых и других функций;

6) индивидуальную вторичную профилактику.

Использование этих направлений лечения ИИ в специализированных отделениях приводит к снижению смерт-

ности от инсульта в среднем на 20%, инвалидности – на 30% [1].

**Тромболитическая терапия** является наиболее эффективным методом лечения ИИ, однако она действенна только в течение нескольких часов (преимущественно 3–6 ч) с момента развития ИИ, имеет большое количество противопоказаний, поэтому проводится относительно небольшой части больных. Тромболитическая терапия направлена на восстановление (реканализацию) кровотока в закупоренной артерии, что позволяет восстановить кровообращение (реперфузия) в зоне ишемической полутени, в которой сохраняется жизнеспособность нейронов в течение нескольких часов после окклюзии артерии (период “терапевтического окна”). Успешно проведенная ТЛТ предотвращает дальнейшую гибель нейронов в области ишемической полутени и, соответственно, уменьшает степень конечного неврологического дефицита.

Тромболизис может быть проведен путем введения лекарственного средства (лекарственный тромболизис) внутривенно (системный внутривенный тромболизис), внутриартериально (селективный внутриартериальный тромболизис) и с использованием различных эндоваскулярных механических устройств для экстракции или аспирации тромба и реканализации.

Внутривенный тромболизис начали использовать в клинической практике с 1996 г. после публикации результатов исследования, в котором 624 больных в первые 3 ч заболевания получали внутривенно тканевый активатор плазминогена (алтеплаза) или плацебо. Результаты этого исследования показали, что полное или значительное восстановление неврологических функций через 1 сут и 3 мес с момента ИИ имело место гораздо чаще при лечении алтеплазой (31 и 50% случаев соответственно), чем при использовании плацебо (20 и 38% случаев соответственно). Клинически явное внутримозговое кровоизлияние развилось в 6,4% случаев в группе тромболизиса и в 0,6% случаев в группе плацебо. Однако при этом смертность существенно не различалась в группах тромболизиса и плацебо как через 3 мес (17 и 20% соответственно), так и через 1 год с

Кафедра нервных болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

**Владимир Анатольевич Парфенов** – профессор, зав. кафедрой.

**Владимир Владимирович Захаров** – профессор кафедры.

**Дарья Олеговна Громова** – ассистент кафедры.

момента инсульта (24 и 28% соответственно). При анализе результатов исследования было установлено, что применение тромболизиса у 1000 больных с ИИ способствовало тому, что дополнительно у 120 больных неврологические нарушения регрессировали полностью или оставались в минимальной степени, не приводя к инвалидности [2].

В метаанализе нескольких многоцентровых плацебо-контролируемых исследований было выявлено, что эффективность ТЛТ связана со временем начала лечения. Проведение ТЛТ в первые 90 мин с момента ИИ ассоциируется с максимально благоприятным прогнозом (увеличение количества благоприятных исходов в 2,8 раза), в интервале 90–180 мин – с умеренно благоприятным (увеличение количества благоприятных исходов в 1,5 раза) [3]. Узость “терапевтического окна” – один из главных факторов, ограничивающих широкое применение ТЛТ при ИИ. В исследовании ECASS III (European Cooperative Acute Stroke Study III) при ТЛТ, проведенной в период от 3,0 до 4,5 ч от момента первых проявлений ИИ, сохранялась вероятность благоприятного исхода без увеличения летальности [4]. На основании этого время ТЛТ было увеличено с 3,0 до 4,5 ч от начала развития ИИ.

В США, Западной Европе и ряде других стран ТЛТ вошла в рутинную практику ведения больных с ИИ. Эффективность этого метода лечения зависит от оснащенности лечебного учреждения и квалификации персонала, от организации оказания помощи больным с ИИ, в первую очередь скорейшей транспортировки больного в стационар, быстрой и слаженной работы инсультной бригады с минимизацией времени от поступления в больницу до начала лечения (“от двери до иглы”). В РФ системный внутривенный тромболизис с использованием алтеплазы (Актилизе) разрешен к применению в 2005 г.

В специализированных центрах, где имеется высококвалифицированный персонал для проведения церебральной ангиографии, возможно осуществление внутриартериального тромболизиса при ИИ [5, 6]. В качестве тромболитиков используются алтеплаза, урокиназа, проурокиназа. Обычно внутриартериальный тромболизис проводится больным с ИИ, вызванным закупоркой средней мозговой артерии, в течение 6 ч от начала заболевания [5, 6]. Возможно, внутриартериальный тромболизис не уступает по эффективности системному внутривенному тромболизису и может быть выполнен в максимально ранние сроки от начала инсульта. Однако нет больших исследований по сравнительной оценке эффективности внутриартериального и внутривенного тромболизиса, нет крупных многоцентровых исследований, в которых было бы убедительно доказано, что внутриартериальный тромболизис эффективен в той же степени, что и внутривенный тромболизис.

В настоящее время внутриартериальный тромболизис рекомендуется в течение 6 ч от момента развития ИИ, который был вызван окклюзией средней мозговой артерии и

привел к неврологическому дефициту в 10 баллов и более по Шкале тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS) и при котором не показан системный внутривенный тромболизис или имеются относительные противопоказания к его выполнению, например недавнее хирургическое вмешательство [5, 6].

Сейчас в нашей стране ТЛТ активно внедряется в клиническую практику, всё больше становится центров, где проводится внутривенное введение алтеплазы (Актилизе), хотя, несомненно, частота его использования остается весьма низкой в сравнении с таковой в странах Западной Европы и Северной Америки.

**Аспирин** в дозе 160–325 мг/сут показан всем больным с ИИ в острейшем периоде [5, 6]. Результаты двух больших исследований показали, что назначение аспирина в первые 48 ч ИИ приводит к небольшому снижению смертности и инвалидности среди выживших больных, при этом незначительное увеличение количества кровотечений существенно не снижает этот положительный эффект [7, 8]. Если больному проводится тромболизис, то лечение аспирином начинают только через 1 сут после проведения тромболизиса и исключения кровоизлияния по данным нейровизуализации [5, 6].

**Антигипертензивные средства** в 1-е сутки ИИ назначают только в тех случаях, когда систолическое артериальное давление (АД) превышает 200–220 мм рт. ст., диастолическое – 120 мм рт. ст. В тех случаях ИИ, когда планируется ТЛТ, использование антигипертензивных средств для профилактики геморрагических осложнений обоснованно и при более низких уровнях АД. Антигипертензивная терапия также рекомендуется в тех ситуациях, когда инсульт сочетается с инфарктом миокарда, выраженной левожелудочковой недостаточностью, расслоением аорты, острой печеночной недостаточностью. Для быстрого снижения АД антигипертензивные средства вводят внутривенно, выбор конкретного препарата определяется клинической ситуацией; цель терапии – снижение повышенного АД на 10–15%. При стабильном неврологическом дефиците начиная со 2-го дня инсульта могут использоваться различные антигипертензивные средства (с учетом индивидуальных показаний) для постепенного снижения повышенного АД.

**Ранняя реабилитация** больного с ИИ снижает риск развития тромбоза вен нижних конечностей, образования пролежней, аспирации и пневмонии, формирования контрактур. Она оказывает положительное психологическое влияние, способствует более раннему и полному функциональному восстановлению больного. Чем позднее начинается тренировка паретичных конечностей, коррекция речевых нарушений, тем больше времени требуется для хорошего функционального восстановления, достижения самостоятельного передвижения больного.

**Мультидисциплинарная бригада** играет основную роль в ведении больного с ИИ. В состав этой бригады должны входить невролог, врач лечебной физкультуры, физиотерапевт, логопед, психиатр, психолог, специально обученная методам реабилитации медицинская сестра. Большим плюсом является включение в бригаду социального работника и диетолога. Координацию работы должен осуществлять врач-невролог, прошедший специальную подготовку по вопросам медицинской реабилитации.

Проведение **профилактики повторного инсульта** начинают уже в острейшем периоде заболевания. Мероприятия включают в себя модификацию образа жизни, назначение лекарственных средств и у части пациентов – использование хирургических методов лечения. Пациенту, перенесшему ИИ, рекомендуется отказаться от курения и злоупотребления алкоголем, постепенно нормализовать массу тела, поддерживать достаточную физическую активность и диету с ограничением холестерина.

Снижение повышенного АД с помощью антигипертензивной терапии представляет одно из наиболее эффективных направлений профилактики повторного инсульта, позволяя предупредить развитие примерно 1/3 инсультов. Рекомендуется постепенная нормализация АД у пациентов с артериальной гипертонией I и II степени. У пациентов со значительными стенозами внечерепных и внутричерепных артерий (особенно при двустороннем стенозе сонных артерий) и (или) с артериальной гипертонией III степени необходимость нормализации АД остается дискуссионной, целесообразно его поддержание на более высоком уровне. С учетом индивидуальных особенностей могут использоваться различные классы антигипертензивных средств, при этом во многих случаях требуется их комбинация.

Для профилактики повторного некардиоэмболического инсульта рекомендуются антитромбоцитарные средства, для профилактики кардиоэмболического инсульта – непрямые антикоагулянты (варфарин) под контролем международного нормализованного отношения. В случае неклапанной фибрилляции предсердий помимо варфарина могут применяться новые пероральные антикоагулянты – аписабан, дабигатран, ривароксабан и эдоксабан. В качестве антитромбоцитарных средств (зарегистрированных в нашей стране) можно использовать аспирин по 75–150 мг/сут, клопидогрел (плавикс) по 75 мг/сут, комбинацию дипиридамола и ацетилсалициловой кислоты (агренокс) 2 раза в сутки.

Всем больным, перенесшим некардиоэмболический инсульт и имеющим признаки церебрального атеросклероза, показано назначение статинов, снижающих риск развития повторного ИИ, инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых заболеваний. Применение статинов в больших дозах (например, аторвастатина в дозе 40–80 мг/сут) может способствовать дополнительному снижению риска

развития инсульта, что обосновывает их использование у пациентов с высоким риском повторного ИИ.

Каротидная эндартерэктомия рекомендуется при значительном стенозе (сужении 70–99% диаметра) внутренней сонной артерии на стороне заинтересованного полушария в ранние сроки (лучше в первые 2 нед), но не позднее 6 мес с момента развития ИИ. Операция может быть проведена в ранние сроки от начала заболевания и при умеренной степени стеноза (сужении 50–69% диаметра) у пациентов с наличием дополнительных факторов риска повторного инсульта. Каротидное стентирование не имеет преимуществ перед каротидной эндартерэктомией и обычно рекомендуется в тех случаях, когда последняя не может быть выполнена.

Эффективность вторичной профилактики инсульта значительно возрастает, когда используются все возможные средства. Комбинация нескольких средств вторичной профилактики ИИ позволяет существенно (примерно на 80%) снизить риск развития повторного инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний.

### Нейропротективная терапия при ИИ

В экспериментальных исследованиях на животных (модель искусственной ишемии головного мозга) были получены данные об эффективности многих лекарственных средств, однако ни одно из них не имеет доказательной базы в качестве эффективного у больных с ИИ при проведении крупных плацебоконтролируемых исследований, поэтому они не рекомендуются в современных международных рекомендациях по ведению больного с ИИ [5, 6].

В нашей стране у больных с ИИ используются различные лекарственные средства: актовегин, аплегин, винпоцетин, глицин, кортексин, мексидол, нимодипин, семакс, холина альфосцерат, церебролизин, цитиколин, цитофлавин и др. [9–12].

При ИИ в нашей стране применяется холина альфосцерат, несомненным преимуществом этого лекарственного средства служат доказательства его эффективности в отношении восстановления когнитивных функций при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях, а также относительная безопасность по данным плацебоконтролируемых исследований. Оригинальные препараты холина альфосцерата (**Делецит, Глиатилин**) в течение нескольких десятилетий изучались в международных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях, в которых отмечена их эффективность в улучшении когнитивных функций и безопасность при длительном применении [13–16].

### Механизм действия холина альфосцерата, экспериментальные исследования

Холина альфосцерат (**Делецит, Глиатилин**) – соединение, в составе структурной формулы которого содержится 40,5% защищенного холина, обладающего электрической

нейтральностью, что способствует проникновению холина через гематоэнцефалический барьер и попаданию в головной мозг. Механизм действия препарата основан на том, что при попадании в организм под воздействием ферментов происходит его расщепление на холин и глицерофосфат. Получившийся холин служит основой для образования ацетилхолина (одного из основных медиаторов нервного возбуждения), дефицит которого в головном мозге имеет большое патогенетическое значение при нейродегенеративных и сосудистых заболеваниях, сопровождающихся снижением памяти и других когнитивных функций. В головном мозге холин стимулирует синтез ацетилхолина, улучшает передачу нервных импульсов в холинергических нейронах. Глицерофосфат является предшественником фосфолипидов (фосфатидилхолина) мембраны нейронов, которые при ишемии (острой и хронической) распадаются с образованием жирных кислот и высокотоксичных свободных радикалов. Глицерофосфат стимулирует образование фосфатидилхолина, который восстанавливает фосфолипидный состав мембран нейронов и улучшает их пластичность [13–16].

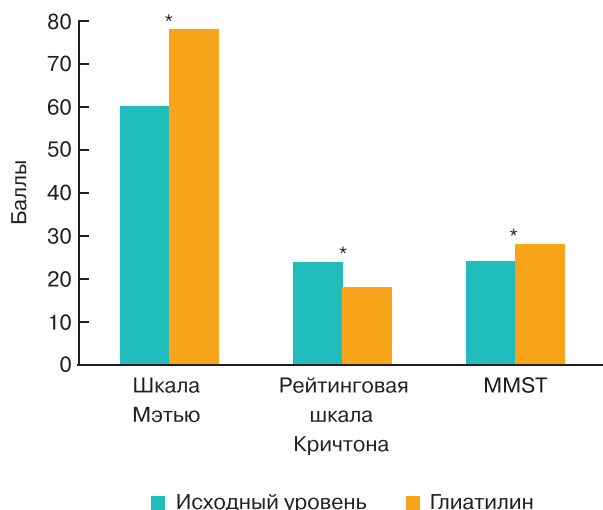
В целом, холина альфосцерат оказывает нейропротективное действие, увеличивает содержание ацетилхолина в головном мозге, улучшает состояние мембран нейронов, усиливает метаболические процессы в головном мозге [13–16].

При применении холина альфосцерата в экспериментальной модели ИИ было выявлено снижение активности каспаз и прокаспаз, уменьшение потери фосфолипидов и снижение образования полиненасыщенных жирных кислот, включая арахидоновую кислоту, замедление процессов перекисного окисления липидов [16].

В одном из недавних исследований сравнивалось действие галантамина и холина альфосцерата у крыс с гипертензией [17]. Экспериментальные животные были разделены на четыре группы: лечения галантамином, лечения холина альфосцератом, лечения комбинацией этих средств и без лечения. Через 4 нед оценивалось число нейронов в головном мозге и другие показатели по данным микроанатомических и гистохимических исследований. Оба лекарственных средства замедляли гибель нейронов, при этом их комбинация оказывала более существенный эффект. По некоторым гистохимическим показателям было отмечено преимущество холина альфосцерата над галантамином [18]. Результаты исследования свидетельствуют о нейропротективном эффекте как галантамина, так и холина альфосцерата, при этом комбинация этих средств оказывала наиболее выраженный нейропротективный эффект.

### Применение холина альфосцерата при ИИ

Клиническая эффективность и переносимость холина альфосцерата изучались в нескольких клинических исследованиях.



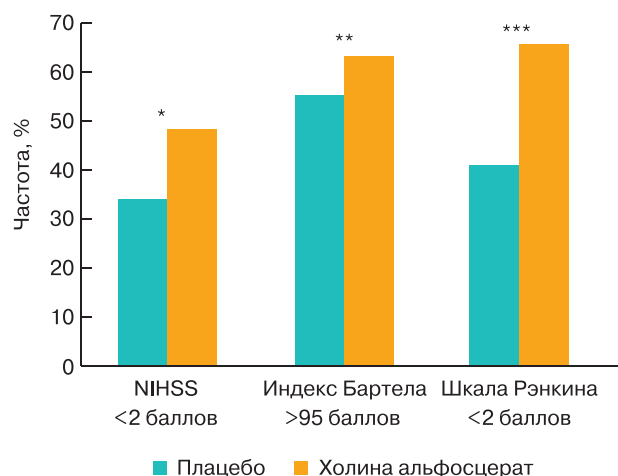
**Рис. 1.** Холина альфосцерат в лечении острых нарушений мозгового кровообращения (по [19]). Частота побочных эффектов: изжога – 0,7%, тошнота – 0,5%, бессонница – 0,4%, головная боль – 0,2%. \*  $p < 0,001$ . MMST – Mini Mental State Test (Краткий тест оценки психического статуса).

Наиболее крупным из них было исследование G. Barbagallo Sangiorgi et al. (1994), которое включало 2058 пациентов с диагнозами “инсульт” или “транзиторная ишемическая атака”. Лечение начинали в течение 10 дней после острого нарушения мозгового кровообращения. Холина альфосцерат назначали в дозе 1000 мг/сут внутримышечно или внутривенно в течение 28 дней, а далее – в дозе 1200 мг/сут в течение еще 5 мес [19]. На фоне применения холина альфосцерата отмечались более быстрый регресс неврологического дефицита, достоверное уменьшение функционального ограничения повседневной деятельности и улучшение когнитивных функций (рис. 1) [19].

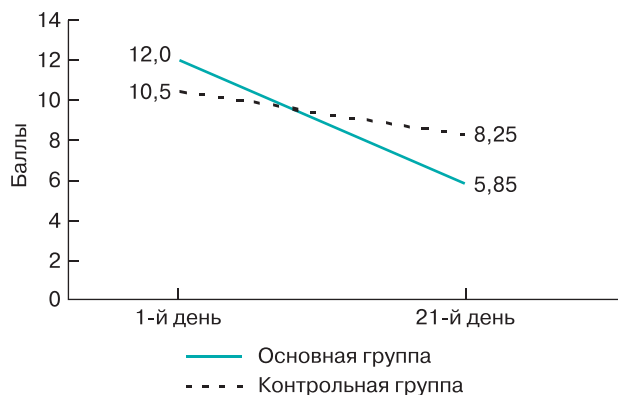
В исследовании М.М. Одинака и соавт. (2010) 800 пациентов получали базисную терапию и холина альфосцерат или плацебо в течение 3 мес после развития ИИ. На фоне активной терапии отмечались достоверно более выраженный регресс неврологического дефицита по NIHSS и уменьшение степени инвалидизации по шкале Рэнкина по сравнению с показателями группы плацебо (рис. 2). Авторы также обращают внимание на тенденцию к более быстрому регрессу объема ишемического очага на фоне применения холина альфосцерата по сравнению с плацебо [20]. О благоприятном влиянии раннего назначения холина альфосцерата на темпы и степень регресса неврологических расстройств у пациентов после перенесенного ИИ сообщают также некоторые другие авторы [21].

М.Ф. Исмагилов и соавт. оценивали эффективность холина альфосцерата у пациентов с ИИ при начале терапии в первые 24 ч от момента развития невровазкулярного синдрома. В исследование было включено 40 пациентов (средний возраст  $69,2 \pm 7,0$  лет), из них 20 получали только базисную терапию, а другие 20 наряду с базисной терапией – хо-

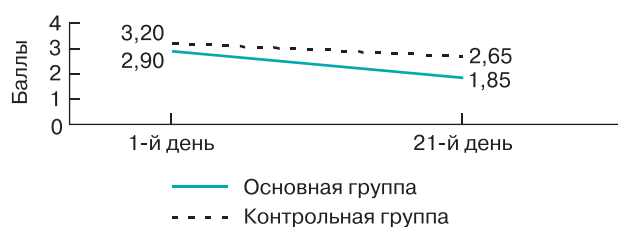




**Рис. 2.** Применение холина альфосцерата в остром периоде ИИ (по [20]). \*  $p < 0,02$ , \*\*  $p > 0,1$ , \*\*\*  $p < 0,001$ .



**Рис. 3.** Динамика клинического балла по NIHSS (по [22]). Достоверные различия между основной и контрольной группой к 21-му дню ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 4.** Динамика инвалидности по шкале Рэнкина (по [22]).

лина альфосцерат в дозе 1000 мг/сут внутривенно капельно в течение 15 дней. На фоне лечения холина альфосцератом отмечались достоверное увеличение темпов регресса неврологического дефицита, улучшение функционального статуса пациентов, более эффективное восстановление нарушенных когнитивных функций (рис. 3, 4) [22].

В ряде работ был продемонстрирован положительный эффект терапии холина альфосцератом в отношении уровня сознания у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Так, в исследовании Т.В. Черный и

соавт. (2011) внутривенное введение данного препарата в дозе 1 г 3–4 раза в сутки в течение 5 дней способствовало нормализации уровня бодрствования [23]. Этому соответствовала положительная динамика слуховых вызванных потенциалов, что также свидетельствует о нормализации функционального состояния ствола головного мозга на фоне указанной терапии. Отмечено также благоприятное влияние препарата на память, речь и другие когнитивные функции пациентов. Сходные данные были получены в работе В.И. Шмырева и С.М. Крыжановского, в которой 55 пациентов пожилого возраста в остром периоде ИИ получали холина альфосцерат в сочетании с базисной терапией или только базисную терапию в течение 10 дней [24]. При этом у пациентов основной группы достоверно быстрее регрессировали нарушения сознания. Также наблюдались более быстрый регресс других неврологических расстройств, улучшение когнитивных функций, повышение уровня самостоятельности пациентов.

Несомненный интерес представляют данные об эффективности холина альфосцерата при болезни Альцгеймера, сочетающейся с цереброваскулярным заболеванием. В настоящее время проводится исследование ASCOMALVA (Effect of association between a ChE-I and choline alfoscerate on cognitive deficits in Alzheimer’s disease associated with cerebrovascular injury – “Влияние комбинации ингибиторов ацетилхолинэстеразы и холина альфосцерата на когнитивные расстройства при болезни Альцгеймера, сочетающейся с цереброваскулярным поражением”). Предварительные данные этого исследования основаны на результатах лечения в течение 12 мес 91 пациента в возрасте от 56 до 91 года (средний возраст  $75 \pm 10$  лет) [25]. Пациентов методом рандомизации распределяли в группы лечения комбинацией донепезила и холина альфосцерата или одного донепезила с оценкой состояния через 3, 6, 9 и 12 мес лечения. Было установлено, что использование комбинации донепезила и холина альфосцерата имеет преимущества над приемом одного донепезила. Авторы отмечают, что полученные данные открывают новые возможности ведения пациентов с сочетанием дегенеративного и цереброваскулярного поражения головного мозга.

Таким образом, современное лечение ИИ позволяет снизить смертность и улучшить восстановление утраченных неврологических функций. В нашей стране при ИИ широко используются нейропротективные средства, среди которых следует выделить холина альфосцерат как лекарственное средство, способное улучшать когнитивные функции даже в тех случаях, когда имеется сочетание сосудистого и дегенеративного поражения головного мозга.

**Список литературы**

1. Stroke Unit Trialists’ Collaboration // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. № 4. CD000197.
2. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group // N. Engl. J. Med. 1995. V. 333. № 24. P. 1581.

3. Hacke W. et al.; ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators // *Lancet*. 2004. V. 363. № 9411. P. 768.
4. Hacke W. et al.; ECASS Investigators // *N. Engl. J. Med.* 2008. V. 359. № 13. P. 1317.
5. Adams H.P. Jr. et al.; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; Clinical Cardiology Council; Cardiovascular Radiology and Intervention Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups // *Stroke*. 2007. V. 38. № 5. P. 1655.
6. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee // *Cerebrovasc. Dis.* 2008. V. 25. № 5. P. 457.
7. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group // *Lancet*. 1997. V. 349. № 9066. P. 1641.
8. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group // *Lancet*. 1997. V. 349. № 9065. P. 1569.
9. Алифинова В.М., Антухова О.М. Инсульт (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика). Томск, 2008.
10. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М., 2001.
11. Скворцова В.И., Евзельман М.А. Ишемический инсульт. Орел, 2006.
12. Скворцова В.И. и др. // *Неврология: Национальное руководство* / Под ред. Е.И. Гусева и др. М., 2009. С. 592–615.
13. Parnetti L. et al. // *Mech. Ageing Dev.* 2001. V. 122. № 16. P. 2041.
14. Doggrell S.A., Evans S. // *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2003. V. 12. № 10. P. 1633.
15. Fioravanti M., Yanagi M. // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. № 2. CD000269.
16. Scapicchio P.L. // *Int. J. Neurosci.* 2013. V. 123. № 7. P. 444.
17. Tayebati S.K. et al. // *J. Neurol. Sci.* 2009. V. 283. № 1–2. P. 187.
18. Tomassoni D. et al. // *Brain Res.* 2006. V. 1120. № 1. P. 183.
19. Barbagallo Sangiorgi G. et al. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1994. V. 717. P. 253.
20. Одинак М.М. и др. // *Клин. неврол.* 2010. Т. 4. № 1. С. 20.
21. Ковальчук В.В. // *Поликлиника*. 2012. № 1. С. 157.
22. Исмагилов М.Ф. и др. // *Журн. неврол. и психиатр.* 2009. № 3. С. 35.
23. Черный Т.В. и др. // *Межд. неврол. журн.* 2011. № 2. С. 40.
24. Шмырев В.И., Крыжановский С.М. // *Журн. неврол. и психиатр.* 2008. № 12. С. 53.
25. Amenta F. et al. // *J. Neurol. Sci.* 2012. V. 322. № 1–2. P. 96.



## Продолжается подписка на научно-практический журнал

### “Атмосфера. Новости кардиологии”

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 340 руб., на один номер – 170 руб. Подписной индекс 37211.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Редакционную подписку на этот и любой другой журнал издательства “Атмосфера” можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51