

ЛЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ХОЛИНОМ АЛЬФОСЦЕРАТОМ И ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТОМ

Шмырев В.И., Крыжановский С.М.

Разработка новых лекарственных препаратов и терапевтической стратегий лечения инсульта является одним из важнейших направлений современной медицины [17]. Это обусловлено высокой смертностью и инвалидизацией, которыми характеризуется инсульт. В России данная проблема особенно актуальна, где смертность от инсульта вышла на первое место в мире [1,12,25]. Внутривенный тромболитический рекомбинантный тканевый активатор плазминогена (rt-PA), начатый не позже, чем 3 часа после возникновения симптомов, является единственным методом реперфузионного лечения при остром ишемическом инсульте с доказанной эффективностью. Однако узкое «терапевтическое окно» (около 3 часов) и потенциально возможные геморрагические осложнения ограничивают применение данного метода терапии: только около 3% пациентов с инсультом получают rt-PA. Остальные 97% не получают специфической терапии, что требует совершенствования существующих методов лечения и поиска новых. В связи с этим в настоящее время все больше внимание уделяется разработке новых препаратов с нейропротективным эффектом [18,27]. Развитие нейропротективного направления лечения представляется крайне перспективным. Основным смыслом нейропротекции является сохранение мозговой ткани до момента восстановления кровотока самостоятельно, в результате медикаментозного воздействия или в результате коллатерального кровотока [22]. Раннее применение нейропротективной терапии позволяет увеличить долю транзиторных ишемических атак и малых инсультов среди острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу, значительно уменьшить размеры инфаркта мозга, удлинить период «терапевтического окна», защитить нейроны от реперфузионного повреждения [13]. До настоящего времени клинические исследования нейропротективных препаратов, влияющих на какой-либо один из установленных патологических этапов, оказались безуспешными, несмотря на обещающие результаты в разнообразных моделях инсульта [23,24]. В связи с этим возможный успех терапии инсульта может быть достигнут при использовании мультифункциональных препаратов или комбинированной терапии, направленных на прерывание нескольких патофизиологических механизмов [27]. Внезапное снижение регионарного кровотока ответственно за функциональный дефицит и запускает каскад патофизиологических механизмов, приводящих к повреждению ткани, в частности, мембран. Несмотря на ряд сложностей, на моделях животных и у человека был установлен один из механизмов повреждения мембран клеток – окисление липидов и протеинов, ускорение этих процессов в условиях ишемии и реперфузии [29]. В ГУ НИИ фармакологии РАМН была разработана субстанция сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина, способная влиять на процессы окислительного стресса в условиях ишемии [4]. Производные 3-оксипиридина (3-ОП) относятся к простейшим гетероциклическим аналогам ароматических фенолов и в этой связи проявляют антиоксидантные и антирадикальные свойства. На основе 3-ОП разработаны и внедрены в клиническую практику ряд лекарственных препаратов (эмоксипин, мексидол, Нейрокс). Основное действие препаратов реализуется через участие в свободнорадикальном окислении липидов мембран, а именно в его ингибировании, повышают активность супероксиддисмутазы и других антиоксидантных ферментов, участвуют в цикле Кребса, что и обуславливает противогипоксическое действие препаратов [9].

Эффективность оксиметилэтилпиридина сукцината в лечении больных с ишемическим инсультом оценивалась в ряде клинических исследований, в частности, в рандомизированном двойном слепом плацебо–контролируемом исследовании у больных (51 пациент) с ишемическим инсультом в возрасте 45–85 лет. В исследовании оценивалась динамика неврологической симптоматики по шкале NIH и функциональное восстановление, оцененное по шкале Бартеля. Результатом исследования стала достоверная положительная динамика неврологических нарушений к 14–му дню лечения оксиметилэтилпиридина сукцинатом по сравнению с группой плацебо, а также достоверное функциональное восстановление к 21–му дню лечения (в случае начала терапии в первые 6 часов заболевания) [14]. Уменьшение неврологического дефицита на фоне применения оксиметилэтилпиридина сукцината в стандартной терапии позволило достичь фармакоэкономического эффекта, заключающегося в сокращении сроков госпитализации и повышении качества жизни больного [15]. Еще одним перспективным направлением нейропротекции является воздействие на холиновый обмен в ЦНС как за счет препаратов–донаторов (при поступлении которых увеличивается содержание холина), так и препаратов, обладающих антихолинэстеразным действием [7,21]. При проведении МР спектроскопии в остром периоде инсульта в отличие от хронической ишемии головного мозга выявлено изменение концентрации холина и креатинина. Если при хронической недостаточности мозгового кровообращения изменения концентрации вышеуказанных биологических активных веществ не столь выражены, то в остром периоде инсульта у пациентов достоверно снижаются их концентрации. Восстановление уровня холина происходит ко второй неделе, в то время как сниженный уровень креатинина сохраняется на протяжении 3 месяцев от момента развития инсульта [26,28,30].

Препараты, содержащие глицерилфосфорилхолин, восполняют уровень холина в нейронах. Глицерилфосфорилхолин содержит 40% холина и трансформируется в организме в активный метаболит фосфорил–холин, проникающий через гематоэнцефалический барьер и активирующий биосинтез ацетилхолина в пресинаптических мембранах холинергических нейронов. Ранее проводились пилотные исследования в остром периоде ишемического инсульта, которые показали положительное влияние больших доз (внутривенное введение в течение 5 дней в дозе 3–4 г в сутки) на клиническую динамику симптомов поражения ЦНС, преимущественно улучшая психическую деятельность пациента, память и речевые функции [2,10]. В частности, было показано, что применение Церетона® в дозе 3000 мг в сутки на протяжении первых 6 дней от момента поступления в стационар и по 1000 мг в течение последующих 10 дней у больных с ишемическим инсультом приводит к положительной динамике в восстановлении очаговой неврологической симптоматики и когнитивных нарушений после инсульта. У пациентов, получавших холин альфосцерат, отмечена меньшая степень выраженности нарушения жизнедеятельности через 3 месяца наблюдения. Показана хорошая переносимость препарата [16].

Эффективность комбинации холина альфосцерата и оксиметилэтилпиридина сукцината оценивалась в сравнительном исследовании у больных в остром периоде тяжелого ишемического инсульта. В основную группу вошли 59 больных, которые получали комбинацию вышеуказанных препаратов на фоне базовой терапии; контрольную группу составляли 53 больных, проходивших лечение только базовой терапией. На 10–й день лечения смертность в основной и контрольной группах

составила 27 и 42% соответственно, а частота благоприятных исходов – 73 и 58%. Был отмечен хороший профиль переносимости комбинированной терапии, которая не вызывала значимых побочных реакций [11].

Вышеперечисленные данные определили следующую цель нашего клинического наблюдения: оценить терапевтический эффект у пациентов с ишемическим инсультом комбинированной терапии холина альфосцерата и сукцината 2-этил-6-метил-3-оксипиридина (препарат Нейрокс, производство компании Сотекс, Россия) при следующем режиме дозирования: Церетон® – 1000 мг в сутки в течение 14 дней при внутривенном, болюсном введении; Нейрокс – 250 мг/5,0 мл при внутривенном капельном введении на 250 мл физраствора. Препараты вводились в утренние часы, последовательно – Нейрокс – 250 мг/5,0 мл внутривенно капельно на 250 мл физраствора, далее Церетон® 1000 мг болюсно медленно, терапия проводилась 14 дней.

Методы исследования

Открытое активно-контролируемое исследование по определению клинической эффективности и безопасности комплексной терапии холиномальфосцератом и этилметилгидроксипиридина сукцинатом по сравнению с базовой терапией в качестве дополнения к стандартной терапии пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде. Режим дозирования: холин альфосцерат (Медотилин) вводился внутривенно, струйно (медленно) в дозе 1000 мг в сутки; оксиметилэтилпиридин сукцинат – 250 мг в сутки. Длительность лечения – 14 дней. Период наблюдения – 30 дней.

Основные критерии включения:

- пациенты с впервые диагностированным ишемическим инсультом;
- пациенты с повторным нарушением мозгового кровообращения, в случае документально подтвержденного первого инсульта и развившегося в ином сосудистом бассейне, отличного от первого;
- возраст пациентов должен быть не менее 60 и не старше 85 лет;
- внезапное проявление очаговых симптомов, свойственных поражению как бассейна кровоснабжения сонных артерий, так и вертебрально- базилярной артерий, возникшее до суток и длительностью более 24 часов;
- показатель по шкале NIHSS более 5 баллов;
- показатель по шкале Рэнкина, равный 0 или не более 1 балла на момент развития ОНМК;
- отсутствие заболеваний, на счет которых может быть отнесено клиническое ухудшение состояния больного и появление неврологической симптоматики.

Критерии исключения:

- непереносимость к компонентам препарата и состояния, при которых применение препарата противопоказано, что определялось инструкцией к препарату;
- уровень нарушения сознания по шкале Глазго менее 7 баллов;

- длительность неврологических симптомов менее 24 часов;
- использование препаратов, аналогичных по действию на догоспитальном этапе оказания помощи;
- отказ от согласия (пациент в любое время может прекратить свое участие в клиническом наблюдении по любой причине);
- наличие сопутствующих тяжелых или нестабильных соматических заболеваний на момент рандомизации (сепсис, почечная, печеночная, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации), которые могут повлиять на досрочное прекращение участия в исследовании;
- наличие клинически значимых других неврологических или психических нарушений (в частности, деменция);
- наличие возможного риска прерывания исследования по разным причинам до окончания наблюдения, по мнению врача.

Диагноз и генез ишемического инсульта устанавливался на анализе анамнестических данных, соматического и неврологического, а также инструментального и лабораторного обследований. Подтип инсульта определялся с помощью критериев TOAST [19]. Неврологический статус оценивался с помощью шкалы National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) неврологами, прошедшими сертификацию при поступлении, на 1, 6, 10, 14, 21 и 30-й день лечения. Для оценки степени нарушения сознания при поступлении использовалась шкала комы Глазго. Для оценки повседневной жизненной активности использовалась шкала Бартель, которая оценивалась до поступления (данные были собраны ретроспективно), а также в течение периода наблюдения на 6, 14, 21 и 30-й день лечения. Для создания сопоставимых и однородных по исходным данным исследуемых групп отбор в исследование и распределение по группам проводились методом послойной рандомизации. Основными факторами разделения на слои стали: нарушение сознания, балл по шкале NIHSS, равный 9 для больных, поступающих в сознании. Распределение больных в каждом слое происходило с помощью блочной рандомизации. Базовая/стандартная терапия основывалась на национальных стандартах РФ (Протокол ведения больных «Инсульт») и стандартах медицинской помощи больным с инсультом 2007 г. Во время наблюдения запрещено применять препараты, механизмы действия которых сходны с исследуемыми препаратами. У всех пациентов или их родственников получено согласие на участие в клиническом наблюдении и использовании закодированных персональных данных при обработке результатов наблюдения. Для оценки клинического результата были сформулированы критерии эффективности: пропорции пациентов, категоризированных как «с клиническим улучшением» на 30-й день. Статус ответа интерпретировался следующим образом: пропорция пациентов с баллами по шкале NIHSS, равными 0–2 или регрессом суммы баллов более чем 35%; пропорция пациентов с баллами по шкале Bartel, равными 85–100, или регрессом суммы баллов более чем на 30 % по сравнению со шкалой, оцененной ретроспективно со слов родственников или больного на момент поступления. Для статистического анализа подсчитывались средние значения и стандартное отклонение. Сравнение проводилось с использованием параметрического t-критерия Стьюдента, Хи квадрат для анализа таблицы сопряженности, непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Обработка данных проводилась с помощью программных пакетов статистического анализа Биостат и STATISTICA 6.0.

Результаты

Характеристика больных

В исследование было включено 49 пациентов, в том числе 16 – с нарушением сознания. Завершили участие в исследовании 44 пациента, 5 пациентов были исключены в связи с диагностированием в процессе лечения сопутствующего онкологического процесса и отказом от участия в исследовании. Пациенты были разделены на две группы: основную составили 24 пациента, контрольную – 20. В исследование были включены пациенты с повторным инсультом: в основной – 5 пациентов, в контрольной – 3. Исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту и тяжести течения заболевания. Для больных было свойственно наличие гипертонической болезни, нарушения ритма сердца и обмена глюкозы. Большую долю составили больные с атеротромботическим генезом инсульта и микроангиопатией. Достоверных различий в основных характеристиках больных в обеих группах выявлено не было (табл. 1).

Оценка результатов лечения

Полученные результаты позволяют охарактеризовать состояние больных при поступлении как среднетяжелое. На фоне терапии отмечалась положительная динамика в восстановлении сознания, регресса очаговых неврологических симптомов как в исследуемой, так и в контрольной группах. Динамика состояния больных на протяжении исследования отражена в таблице 2. Отмечена достоверно быстрая нормализация уровня сознания к 96 часам от момента поступления в стационар. Анализ динамики регресса неврологической симптоматики, оцененной по шкале NIHSS, показал положительную тенденцию к восстановлению в основной группе к концу наблюдения (на 30-й день). Достоверные различия были получены при оценке ответа на комбинированную терапию с учетом пропорций пациентов, у которых к моменту наблюдения балл регрессировал более чем на 35% (рис. 1).

С целью выявления факторов, влияющих на положительную динамику неврологической симптоматики, в основной группе был проведен сравнительный анализ в подгруппах в зависимости от тяжести неврологического дефицита и генеза ишемического инсульта. Было выявлено, что наиболее отчетливая, достоверно положительная динамика наблюдалась у пациентов, переносящих ишемический инсульт в результате атеротромбоза и микроангиопатии. Графические результаты динамики неврологической симптоматики в данных подгруппах представлены на рисунках 2 и 3. Анализ данных в зависимости от тяжести неврологического дефицита показал достоверную динамику у пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания. В основу критерия степени тяжести инсульта была положена тяжесть неврологического дефицита (итоговая сумма баллов по шкале NIHSS: до 6– 9 баллов – легкий и средней степени неврологический дефицит, более 9 – тяжелый). Результаты показаны на графиках рисунка 4.

Согласно шкале Бартеля оценка уровня повседневной активности показала положительную тенденцию, которая практически достигла достоверности ($p=0,054$) в группе пациентов, леченных комбинированной терапией (рис. 1).

Обсуждение полученных результатов

Основным посылом к проведению данного клинического наблюдения стали результаты

ранее выполненных клинических исследований холина альфосцерата этилметилгидроксипиридина сукцината для лечения больных ишемическим инсультом. В этих исследованиях было показано положительное влияние холина альфосцерата на динамику общеклинической и неврологической симптоматики. В частности, выявлялся «пробуждающий» эффект препарата, а также более быстрое восстановление двигательной и речевой активности на фоне улучшения психической деятельности у пациентов, перенесших ишемический инсульт [2,3,10,16]. Показано достоверно эффективное влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на функциональное восстановление к 21-му дню лечения, в случае начала терапии в первые 6 часов заболевания. [14]. Сочетанное применение двух препаратов позволяло снизить смертность к 10-му дню лечения у больных с тяжелым ишемическим инсультом. При этом в большинстве случаев отмечены хороший профиль переносимости и безопасность данных препаратов [11]. Все эти исследования позволяют предположить возможное наличие клинического эффекта синергии при лечении комбинацией данных препаратов. В связи с этим основной целью нашего клинического наблюдения стал анализ клинического ответа пациентов с ишемическим инсультом в результате назначения комбинации препаратов, а также выявление особенностей клинико-неврологической динамики в зависимости от генеза инсульта. При этом исследование изначально было лимитированным, прежде всего в дозах и сроках наблюдения. Анализ различных данных указывает на положительный эффект больших доз холина альфосцерата и оксиметилэтилпиридина сукцината, чем это рекомендуется производителем препаратов [5,6]. Однако мы выбрали именно те дозы, которые рекомендованы производителем, так как в большинстве лечебных учреждений придерживаются схем дозирования, указанных в инструкции по применению лекарственного средства, нежели следуют данным литературы. В связи с тем, что основное лечение ишемического инсульта проходит в палатах с интенсивным наблюдением и целью исследования является оценка клинического эффекта в краткосрочном периоде, время исследования было ограничено 30-ю днями, то есть тем сроком, когда закончен острый период инсульта и большинство больных выписывается из неврологических отделений больницы. Поэтому в данном клиническом исследовании не оценивались отдаленные результаты эффективности комбинированной терапии. В исследование преимущественно включены пациенты с легким и среднетяжелым течением инсульта, поскольку изначально в него не включались пациенты, которые, по мнению врача, заведомо не могли бы быть оценены в конце наблюдения по разным причинам (наиболее частая причина – высокий риск возможной смерти). Анализ динамики общемозговой симптоматики, оцененной по шкале Глазго, показал достоверно более быструю динамику восстановления уровня сознания у пациентов основной группы к 96-му часу наблюдения. Ранее было показано влияние холина альфосцерата на достоверно более быстрое восстановление уровня сознания, который описан, как «эффект пробуждения», однако в данных исследованиях использовались более высокие дозы препарата (до 3000–4000 мг в сутки) в течение первых суток [2,3,10,16]. В нашем исследовании, учитывая низкие дозы препарата, возможным объяснением является комбинированный эффект двух препаратов, который дает эффект синергии. А именно – способность холина альфосцерата увеличивать мозговой кровоток, что потенцирует/усиливает действие препаратов, используемых для терапевтической реперфузии (особенно в случаях введения препарата в рамках «терапевтического окна»). А также противогипоксическое действие этилметилгидроксипиридина сукцината, механизм которого опосредуется через специфическое влияние данной субстанции на энергетический обмен, с участием в цикле Кребса [9].

Выявлено, что у пациентов, входивших в основную группу, отмечается более быстрый регресс очаговой симптоматики по шкале NIHSS и меньший неврологический дефект в конце наблюдения, независимо от генеза инсульта. С учетом принятых в начале исследования критериев ответа клинической эффективности можно сделать вывод о достоверном влиянии комбинированной терапии на восстановление неврологической симптоматики к 30–му дню наблюдения. Анализ в зависимости от генеза и тяжести инсульта показал, что этот результат в большей степени зависел от достоверно положительной динамики неврологических симптомов у больных основной группы с инсультом по причине атеросклероза крупных артерий и микроангиопатии. Этот же фактор оказывал влияние на полученный достоверно выраженный клинический эффект у больных с легкой и средней степенью инсульта в основной группе. Полученные результаты могут быть объяснены преимущественным влиянием холина альфосцерата, одним из механизмов терапевтического эффекта которого является донация холина, необходимого для образования медиатора ацетилхолина в пресинаптических мембранах холинергических нейронов [8]. Немаловажным является и тот факт, что в развитии когнитивных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста важную роль играет холинергический дефицит [20]. Пролонгированный курс (до 14–го дня) внутривенного введения холина альфосцерата позволил отчасти компенсировать возникший дефицит холина в ЦНС и улучшить общий мнестико–интеллектуальный фон больных в исследуемой группе, тем самым повысив функциональный резерв. Клинически это стало значимым у больных с легким и среднетяжелым неврологическим дефицитом, нежели у пациентов с тяжелым инсультом, который в основном был характерен для пациентов с кардиоэмболией и неуточненным генезом инсульта. Последнее подтверждается и более высокой оценкой повседневной жизненной активности по шкале Бартеля у пациентов основной группы. Положительная динамика к концу лечения обусловлена лучшей адаптацией пациентов в реабилитационных или домашних условиях в результате изначально меньшего неврологического дефекта по окончании острого периода. Однако учитывая критерии клинического улучшения, к 30–му дню наблюдения не было достигнуто достоверного результата в улучшении повседневной активности по шкале Бартеля. В более ранних исследованиях было выявлено достоверное влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на восстановление повседневной активности при условии начала терапии в течение первых 6 часов. В нашем исследовании терапия начиналась около 6,5 часов от начала появления первых симптомов, что, возможно, оказало влияние на полученный результат при ограниченном сроке наблюдения.

В нашем наблюдении не было зарегистрировано нежелательных явлений и аллергических реакций, напрямую связанных с используемыми препаратами или режимом дозирования.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о клинической эффективности, хорошей переносимости комбинированной терапии холином альфосцератом (Церетон®) в дозе 1000 мг и этилметилгидроксипиридина сукцината (Нейрокс) в дозе 250 мг в течение 14 дней у пациентов с легким и среднетяжелым ишемическим инсультом в течение 30 дней. Показано достоверное влияние комбинированной терапии на степень восстановления неврологической симптоматики в группе больных, получавших комбинированную терапию к 30–му дню наблюдения. Выявлено, что достоверно положительная динамика регресса неврологического дефицита отмечалась у пациентов, переносящих лакунарный и инсульт по типу атеросклероза крупных артерий. В меньшей степени комбинированная терапия оказала влияние на восстановление повседневной активности к 30–му дню наблюдения, не достигнув степени достоверности, однако

выявленная положительная тенденция позволяет прогнозировать получение лучших результатов на фоне мероприятий в раннем реабилитационном периоде. Необходимы дополнительные исследования клинической эффективности и влияния комбинированной терапии, возможно, в более высоких дозах, на отдаленные результаты, в частности, у пациентов с тяжелым инсультом, в восстановлении повседневной активности.

Исследование выполнено при поддержке компании Сотекс®, Россия

Таблица 1. Основные характеристики больных

Параметр	Группы пациентов		
	Основная группа (n=24)	Контрольная группа (n=20)	p
Возраст, годы	71,9±5,4	72,2±4,84	0,87
Мужчин (%)	11 (46)	9 (45)	0,05
<i>Средний возраст (годы):</i>			
Мужчин	71,27±5,1	73,55±5,4	0,34
Женщин	72,53±5,82	71,09±4,3	0,54
Время начала терапии (часов)	6,19±1,24	–	
Гипертоническая болезнь, n (%)	24 (100%)	20 (100%)	
Среднее артериальное давление на скрининге (САД/ДАД), мм рт. ст.	137±22,34/74,64±10,46	141,9 ±15,1/79,1±13,1	0,4/0,2
Мерцательная аритмия, n (%)	5 (21%)	4 (20%)	
Сахарный диабет, n (%)	10 (42%)	7 (35%)	
Гиперхолестеринемия, n (%)	24 (100%)	19 (95%)	
<i>Подтип ишемического инсульта, n (%):</i>			
Кардиоэмболический	3 (13 %)	4 (20%)	
Атеросклероз крупных артерий	6 (25 %)	6 (30%)	
Лакунарный	8 (33 %)	5 (25%)	
Неуточненного генеза	7 (29%)	5 (25%)	
NIHSS, баллы	7,83±2,05	7,85±1,98	0,9
Шкала Глазго, баллы	(n=9) 11,22±1,47	(n=7) 11,29±1,39	0,94

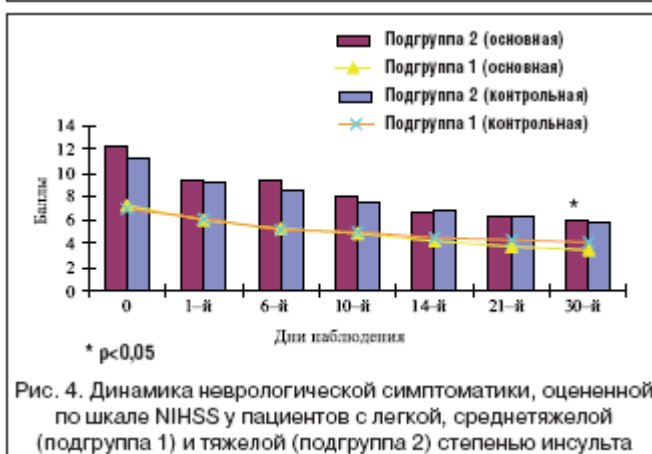
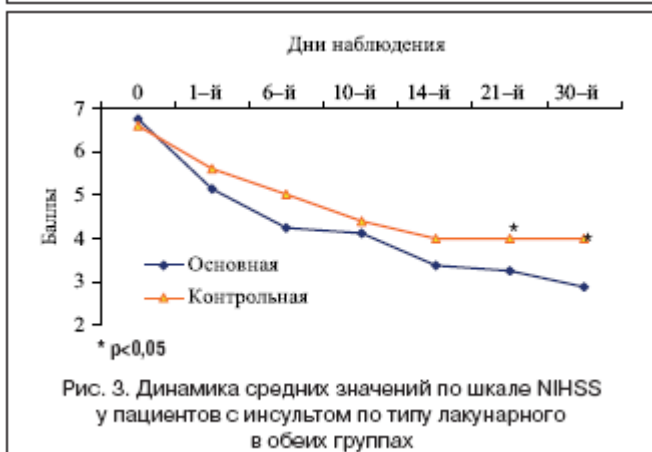
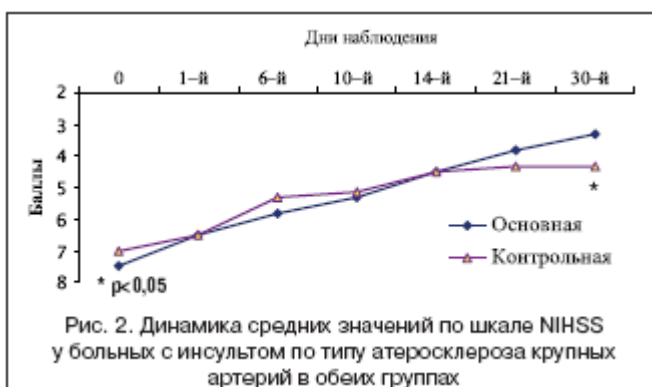


Рис. 1. Доля больных с клиническим улучшением, оцененных по шкалам NIHSS и Bartel к 30-му дню наблюдения

Таблица 2. Динамика средних значений по шкалам Glasgow, NIHSS и Bartel у больных в контрольной и основной группах, баллы

Показатель	Glasgow		NIHSS		Bartel	
	Основная (n-9)	Контрольная (n-7)	Основная	Контрольная	Основная	Контрольная
До поступления					93,96±6,61	94,50±7,23
0 часов	11,22±1,47	11,29±1,39	7,83±2,05	7,85±1,98		
24 часа	9,89±2,08	10,71±1,03	6,42±1,63	6,75±1,67		
48 часов	10,89±2,23	11,00±0,76				
72 часа	12,67±1,33	12,43±0,73				
96 часов	14,11±0,87	13,14±0,64*				
6-е сутки	14,33±0,94	14,14±0,64	5,75±1,94	5,85±1,77	65,42±8,03	68,75±5,89
10-е			5,29±1,51	5,45±1,47		
14-е			4,50±1,32	4,95±1,36	73,13±6,74	73,50±4,77
21-е			4,08±1,22	4,70±1,19	79,79±6,20	78,50±3,91
30-й день			3,79±1,26	4,45±1,02	83,54±7,43	80,75±5,54

*- p< 0,05



Литература

1. Гусев Е.И., Скварцова В.И., Киликовский В.В., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю// Проблема инсульта в Российской Федерации. Качество жизни. Медицина. – 2006.– № 2(13).– С 10
2. Вознюк И.А., Одинак М.М., Кузнецов А.Н. Применение глиатилина у больных с острым нарушением мозгового кровообращения. – В кн.: Сосудистая патология нервной системы. – СПб, 1998; 167 – 172
3. Одинак М.М, Вознюк И.А., Янишевский С.Н. Ишемия мозга. Нейропротективная терапия. Дифференцированный подход. СПб.:ВмедА, 2002.–77с
4. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейропсихологические эффекты и механизм действия. Фармотека № 6 – 2009
5. Инструкции по применению препарата Церетон® Регистрационный номер: ЛС–002652 от 29.12.2006
6. Инструкции по применению препарата Нейрокс® Регистрационный номер: ЛСР–

007439/09

7. Катунина Е.А.. Применение ипидакрина в восстановительном периоде ишемического инсульта// РМЖ.– 2008.–Том 16.– № 12 (322).– С.1633.
8. Клиническая фармакология по Гудману и Гильману. Под общей редакцией А.Г. Гильмана. Пер.с англ.– М., Практика, 2006.– 1355 с
9. Новиков Е., Ковалева Л. А., Лосенкова С. О., Климкина Е. И. Фармакология антиоксидантов на основе 3-оксипиридина..
10. Одинак М.М, Вознюк И.А., Янишевский С.Н. Ишемия мозга. Нейропротективная терапия. Дифференцированный подход. СПб.:ВмедА, 2002.–77с.
11. Серегин В.И. Применение Глиатилина и Мексидола в интенсивной терапии тяжелого острого ишемического инсульта.» Фарматека» №5 (120)–2006 «Номер к конгрессу «Человек и Лекарство»
12. Скворцова В.И. Медицинская и социальная значимость проблемы инсульта// болезни нервной системы. – 2004. – №4.– С 34
13. Скварцова В.И., Ефремова Н.М., Шамалова Н.А. Соколова К.В., Бодыхов М.К. Церебральная ишемия и нейропротекция. Качество жизни. Медицина.– 2006.–№ 2 (13)–С 37
14. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р., и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо–контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова Инсульт 18,206.
15. Умаров С.З. Фармакоэкономический анализ методов лекарственной терапии нарушений мозгового кровообращения. «Фарматека» «Номер к конгрессу «Человек и Лекарство» 2006, №5
16. Шмырев В.И. Крыжановский С.М. Опыт применения отечественного препарата церетон у больных в остром периоде ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии, 2008;108:12:53–56
17. Яхно Н.Н., Виленский Б.С.Инсульт как медико– социальная проблема. РМЖ Неврология. Психиатрия 2005 г, том 13, № 12)
18. Adams H. P, Zoppo G,. Alberts M. J.et.al Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. Circulation 2007;115:e478–e534
19. Adams H Jr., Bendixen B.H., Kappelle L. J., et all. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial.Stroke 1993;24:35–41
20. Bowler J.V. Vascular Cognitive Impairment. Stroke. 2004; 35: 386–388
21. DavalosA, Castillo J, Alvarez–Sabin J et al. Oral Citicoline in Acute Ischemic Stroke. An Individual Patient Data Pooling Analysis of Clinical Trials. Stroke 2002; 33:2850–2857
22. Goldstein LB. Acute Ischemic Stroke Treatment in 2007. Circulation 2007;116:1504–1514
23. O’Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, Horky LL, Worp BH, Howells DW. 1026 experimental treatments in acute stroke. Ann Neural 2006; 59: 467–77
24. Ovbiagele B., Kidwell CS, Starkman S., Saver JL, Potential role of neuroprotective agents in the treatment of patients with acute ischemic stroke. Curr Treat Options Neurol 2003;5: 367–75
25. Rasmond W., Flegal K., Friday G., et al. Heart disease and stroke statistic– 2007 Update: A report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2007; 115; 69–171
26. Robertus H.C. Bisschops, L. J. Kappelle et al. Hemodynamic and Metabolic Changes in Transient Ischemic Attack Patients Stroke 2002;33:110–115.
27. Rogalewski A, Shneider A, E.BRingelstain, W–F. Shnabitz. Toward a multimodal neuroprotective treatment Of Stroke. Stroke.2006; 37:1129– 1136

28. Rutgers D.R., P. van Osch M.J, Kappelle L.J et al. Cerebral Hemodynamics and Metabolism in Patients With Symptomatic Occlusion of the Internal Carotid Artery, *Stroke*. 2003;34:648–652.
29. Leinonen J.S, Ahonen J–P., Lonrot K., Jehkonen M. et al. Low Plasma Antioxidant Activity Is Associated With High Lesion Volume and Neurological Impairment in Stroke. *Stroke*. 2000;31:33–39
30. Maniega S.M, Cvorovic V. Armitage P. A., Choline and Creatine Are Not Reliable Denominators for Calculating Metabolite Ratios in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2008; 39:000–000.