

Комплексное применение нейротрофических препаратов в лечении хронической цереброваскулярной недостаточности

Е.И. Чуканова

Кафедра неврологии и нейрохирургии
лечебного факультета РГМУ, Москва

В последние годы во всем мире отмечается существенный рост цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), обусловленный, с одной стороны, тенденцией к «старению» общества, а с другой – неуклонным ростом распространенности основных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, атеротромбоз, метаболический синдром, гиподинамия, курение и др. Общее число проживающих в мире людей, перенесших инсульт, в настоящее время превышает 50 млн человек [15–18, 20, 23].

По данным службы скорой помощи, в Москве ежегодно регистрируется более 45 тыс. больных с инсультом, из них более 12 тыс. – лица трудоспособного возраста. За последние 10 лет отмечается увеличение встречаемости цереброваскулярной недостаточности (ЦВН) на 36 %. В последние годы в Москве в течение одного месяца, в среднем, госпитализируется более 2000 больных с инсультом, что примерно вдвое более числа больных с инфарктом миокарда, при этом отмечается омоложение инсульта [1].

Учитывая создавшуюся эпидемиологическую ситуацию, организация профилактики и адекватной помощи больным с данной патологией является первостепенной задачей. Факторы риска развития недостаточности мозгового кровообращения приводят к развитию хронически протекающей цереброваскулярной недостаточности – дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), подготавливающей мозг к развитию мозгового инсульта. Мозг должен быть готов к развитию мозгового инсульта.

Предполагают, что процесс программированной гибели нейронов играет ключевую роль в регуляции клеточного гомеостаза зрелой мозговой ткани. Ещё больше оснований предполагать наличие нейронального апоптоза в случаях безинсультного течения церебрального сосудистого заболевания, кратковременной ишемии при ангиоспазме или тромбоэмболии, проявляющихся обратимым или ремиттирующим неврологическим дефицитом [4, 5, 8, 13–15].

Лечение пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью представляется сложной медико-социальной проблемой. По результатам рандомизированных клинических исследований установлена возможность предупреждения инсульта посредством коррекции повышенного уровня артериального давления, при-

менения антиагрегантов, нормализации углеводного и липидного обмена [7, 17, 19, 22–25].

Вместе с тем, исходя из современных представлений о патогенезе ДЭ, представляется возможным применение в комплексной терапии и препаратов из других фармакологических групп, в частности, нейропротекторов. Протективная защита мозга при хронической недостаточности мозгового кровообращения может быть одним из наиболее эффективных методов её лечения. Назначение нейропротекторов способствует предотвращению развития нарушений церебрального метаболизма у больных с повышенным риском ишемии мозга, что даёт возможность предотвратить тяжёлое и необратимое повреждение нейронов [21, 28, 30].

Одним из препаратов, обладающих выраженным нейропротективным действием является Церебролизин. Церебролизин имеет 50-летнюю историю клинического и экспериментального изучения. Мультимодальное нейроспецифическое действие Церебролизина установлено различными экспериментальными исследованиями [3, 9]. Многогранные метаболические эффекты церебролизина, данные о нейротрофическом, нейромодуляторном, антигипоксическом и антиоксидантном его действии, а также доказанные безопасность и хорошая переносимость препарата создали предпосылки для его применения в клинических условиях.

Клиническая эффективность Церебролизина была подтверждена в специальных двойных слепых контролируемых исследованиях, отвечающих качественной клинической практике в клиниках Австрии, Германии, Канады, США, Китая, Японии и других стран. В последние годы возрос интерес к изучению механизмов патогенетического влияния данного препарата на мозговую ткань [2, 6, 26, 27, 29]. Профессор Eliezer Masliah [26] в своих исследованиях доказал, что Церебролизин проявляет активность, аналогичную действию фактора роста нервов. В моделях на животных Церебролизин оказывал защитное действие на моделях эксайтотоксичности *in vivo* и «оживлял» нейропатоморфологический фенотип у мышей с недостаточностью АпоЕ. Подтверждено, что Церебролизин уменьшает апоптоз клеток-предшественников нейронов в гиппокампе [26]. В настоящее время Церебролизин является единственным препаратом, который стимулирует нейропластичность и восстанавливает баланс эксайтотоксичности, воспаления и апоптоза [9].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния Церебролизина, применяемого в разных режимах дозирования у больных с ДЭ на прогрессирование и возникновение осложнений в течении заболевания в зависимости от стадий заболевания как с клинических, так и с экономических позиций.

Материал и методы

Исследуемую группу составили 218 пациентов с ДЭ I, II и III стадий, находившихся на амбулаторном лечении на Кафедре неврологии и нейрохирургии лечебного факультета с циклом ФУВ РГМУ и получавшие в течение первого года лечения препарат Церебролизин, назначавшийся в разных режимах дозирования. Исследование проводилось в течение двух лет. На втором году наблюдения пациенты получали комбинированную терапию Церебролизином в сочетании с препаратом антиоксидантного ряда.

На первом году наблюдения Церебролизин назначался внутривенно в дозах 5 и 10 мл в течение 10/15 дней. В течение года пациенты получали два курса лечения Церебролизином – в 1- и 6-й месяцы наблюдения. На втором году наблюдения Церебро-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с ДЭ I, II и III, принимавших церебролизин в дозах 5, 10 и 15 мл/сут по сравнению с контролем						
Стадия	Показатель	Церебролизин, доза			Контроль	Р
		5 мл/сут	10 мл/сут (10 дней)	10 мл/сут (15 дней)		
ДЭ I	Число больных	n = 19	n = 21	–	21	
	Пол м/ж	7/12	8/13	–	9/12	> 0,05
	Средний возраст, годы	51,7 ± 6,8	53,1 ± 5,4	–	52,8 ± 6,5	> 0,05
	Соотношение благоприятного/неблагоприятного течения болезни	12/7	12/9	–	13/8	> 0,05
ДЭ II	Число больных	24	27	26		
	Пол м/ж	9/15	10/17	10/16	17/22	> 0,05
	Средний возраст, годы	63,9 ± 9,1	65,2 ± 8,9	64,6 ± 10,5	64,3 ± 10,8	> 0,05
	Соотношение благоприятного/неблагоприятного течения болезни	21/3	23/4	22/4	30/9	> 0,05
ДЭ III	Число больных	28	35	38	58	
	Пол м/ж	18/10	17/18	19/19	31/27	> 0,05
	Средний возраст, годы	66,9 ± 9,1	69,3 ± 9,7	67,4 ± 10,2	66,1 ± 9,9	> 0,05
	Соотношение благоприятного/неблагоприятного течения болезни	15/13	18/17	20/18	35/23	> 0,05

Таблица 2. Течение и исходы ДЭ у больных при приёме Церебролизина в конце первого года лечения по сравнению с группами контроля					
Группы наблюдения	N	Вариант течения ДЭ		ТИА	Инсульт
		стабильное	прогрессирующее		
5 мл/сут	19	17 (89,5 %)	2 (10,5 %)	–	–
ДЭ I 10 мл/сут	21	21 (100 %)	–	–	–
Контроль I	21	9 (42,9 %)	12 (57,1 %)	3 (14,3 %)	–
5 мл/сут	24	19 (79,2 %)	5 (20,8 %)	–	1 (4,2 %)
10 мл/сут (10 дней)	27	23 (85,2 %)	4 (14,8 %)	–	1 (3,7 %)
ДЭ II 10 мл/сут (15 дней)	26	24 (92,3 %)	2 (7,7 %)	–	–
Контроль I	39	16 (41 %)	23 (59 %)	3 (7,7 %)	5 (12,8 %)
5 мл/сут	28	19 (67,8 %)	9 (32,2 %)	–	2 (7,1 %)
10 мл/сут (10 дней)	35	26 (74,3 %)	9 (25,7 %)	1 (2,9 %)	1 (2,9 %)
ДЭ III 10 мл/сут (15 дней)	38	30 (78,9 %)	8 (21,1 %)	–	1 (5,3 %)
Контроль I	58	21 (36,2 %)	37 (63,8 %)	8 (13,7 %)	9 (15,5 %)

лизин назначался внутривенно в дозе 10 мл/сут в течение 10 дней (также на 1 и 6-м месяцах наблюдения). Антиоксидантный препарат назначался внутривенно в дозе 5 мл/сут в течение 20 дней на 4- и 10-м месяцах наблюдения. Помимо этого, больные исследуемой группы получали «базовую терапию», которая была максимально унифицирована и включала в себя приём аспирина (100 мг/сут), дипиридамола (150 мг/сут), глицина (900 мг/сут) и энапа. Энап назначался в индивидуальной дозе в зависимости от стадии АГ и уровня исходного давления. Коррекция АД достигала уровня 120/70 мм рт. ст. – 140/80–85 мм рт. ст. в зависимости от длительности течения АД, степени выраженности перфузионных нарушений головного мозга и исходного уровня АД в начале исследования. При недостаточности эффекта энапа на снижение уровня АД – энап комбинировали с арифоном в дозе 2,5 мг/сут. Изменения в стоимости стандарта лечения учитывались в каждом отдельном случае.

Группу контроля составили 118 пациентов с ДЭ. Больные контрольной группы получали «базовую терапию», аналогичную с пациентами исследуе-

мой группы. При наборе пациентов использовался метод рандомизации.

Неврологический статус пациентов фиксировался до начала включения в исследование, а затем в конце 1, 6, 12-го месяца (как на первом, так и на втором году наблюдения).

Статистический анализ проводился с использованием статистических программ SPSS 6.01 и Statistica 5.0. Определение риска прогрессирования заболевания и развития осложнений в течении заболевания – развитие ТИА и инсультов проводился по подсчёту отношения шансов [12].

Результаты исследования

Сравнительный анализ групп пациентов, получавших Церебролизин в разных режимах дозирования и больных контрольной группы, свидетельствовал об их сопоставимости (табл. 1).

При анализе результатов лечения пациентов контрольной группы выявлено, что «базовая терапия» улучшала показатели балльной оценки выявленных неврологических синдромов, однако к концу 2-го года наблюдения отмечено снижение эффективности её влияния. Анализ результатов лечения пациентов Церебролизин на первом году наблюдения выявил достоверное улучшение когнитивных функций, снижение выраженности астерического синдрома и депрессии. Помимо этого, отмечалось значительное снижение темпов прогрессирования ДЭ и риска развития ТИА и инсультов в течении заболевания. Назначение Церебролизина в дозе 10 мл/сут в течение 10–15 дней показало более значимый клинический эффект, не вызывая при этом увеличения частоты побочных эффектов. Подробный анализ влияния Церебролизина на первом году наблюдения был опубликован ранее [10, 11].

Анализ результатов лечения Церебролизин на первом году наблюдения выявил достоверное снижение темпов прогрессирования ДЭ и риска развития инсультов и ТИА в течении заболевания (табл. 2–3).

Назначение Церебролизина в высоких дозах (10 мл/сут в течение 10–15 дней) показало более значимый клинический эффект. При применении

Таблица 3. Риски прогрессирования ДЭ и развития ЦСК/ТИА и инсультов при лечении монотерапией нейропротективными препаратами по сравнению с контролем (1-й год наблюдения)							
	Стадия ДЭ дозы	Риски прогрессирования		Риски ЦСК/ТИА		Риски инсульта	
		Основная	Контроль	Основная	Контроль	Препарат	Контроль
Церебролизин	ДЭ I 5 мл	0,1	0,6	0	0,14	0	0
	10 мл × 10 дней	0		0		0	
	ДЭ II 5 мл	0,2	0,6	0	0,08	0,04	0,13
	10 мл × 10 дней	0,15		0		0,04	
	10 мл × 15 дней	0,08		0		0	
	ДЭ III 5 мл	0,3	0,64	0	0,13	0,07	0,15
	10 мл × 10 дней	0,26		0,03		0,03	
	10 мл × 15 дней	0,21		0		0,05	

Таблица 4. Течение и исходы ДЭ у больных при назначении комплексной терапии Церебролизином и антиоксидантом к концу второго года лечения по сравнению с группой контроля

Группы наблюдения	Вариант течения ДЭ		ТИА	Инсульт
	стабильное	прогрессирующее		
ДЭ I (n = 62)	57 (91,9 %)	5 (8,1 %)	–	–
Контроль I (n = 9)	6 (66,7 %)	3 (33,3 %)	1 (11,1 %)	–
ДЭ II (n = 106)	100 (94,3 %)	6 (5,7 %)	–	1 (0,9 %)
Контроль I (n = 12)	9 (75,0 %)	3 (25,0 %)	1 (8,3 %)	2 (16,7 %)
ДЭ III (n = 126)	120 (95,2 %)	6 (4,8 %)	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)
Контроль I (n = 65)	28 (43,1 %)	31 (56,9 %)	8 (12,3 %)	9 (13,8 %)

Таблица 5. Отношения рисков течения и исходов ДЭ у больных на втором году исследования

Препарат	Стадия ДЭ	ОР прогрессирования ДЭ	ОР развития ТИА	ОР развития инсульта
Церебролизин + антиоксидант	ДЭ I	0,27	0	0
	ДЭ II	0,24	0	0,5
	ДЭ III	0,1	0,06	0,6

Церебролизина отношения риска (ОР) прогрессирования по сравнению с контролем составили от 0 до 0,3, что зависело от стадии заболевания и режима дозирования. Выраженное профилактическое влияние Церебролизина прослеживалось на снижении риска развития инсульта по сравнению с контролем (риск развития инсульта – 0–0,07 по сравнению с контролем – 0–0,15).

На втором году наблюдения назначения Церебролизина в сочетании с препаратом антиоксидантного ряда оказывало более эффективное профилактическое воздействие на течение ДЭ по сравнению с назначением монотерапии нейропротекторами. При проведении комплексной терапии Церебролизином и препаратом антиоксидантного действия значительно увеличивалась эффективность влияния терапии как на риск прогрессирования, так и на возникновение ТИА и инсультов (табл. 4 и 5).

К концу 2-го года наблюдения после проведения повторных курсов комплексного приёма Церебролизина и препарата антиоксидантного действия отношения риска (ОР) прогрессирования ДЭ составили 0,27–0,24–0,1 соответственно стадиям ДЭ. Их эффективность на риск прогрессирования ДЭ превышала более чем в 3,5 раза эффективность влияния гипотензивной и антитромботической терапии, которую получали больные контрольной группы. ОР развития ТИА соответственно стадиям заболевания составили от 0 до 0,06, а ОР развития инсульта – 0–0,5–0,6, что является статистически достоверным результатом профилактического воздействия комплексного применения нейропротекторов.

Таблица 6. Прямые медицинские и немедицинские затраты на лечение одного больного при назначении различных нейропротективных препаратов или их схем лечения в год

Препарат или схема лечения	Стоимость консультаций	Стоимость обследований	Стоимость базовой терапии	Стоимость нейропротективной терапии	Стоимость ТИА и инсультов	Стоимость прогрессирования	Общая стоимость лечения
Церебролизин							
ДЭ I 5 мг	3,6	31,1	170,7	74	0	73,9	353,3
10 мг	3,6	31,1	170,7	134	0	0	339,4
ДЭ II 5 мг	3,6	31,1	170,7	74	23,7	191,1	494,2
10 мг × 10 дней	3,6	31,1	170,7	134	23,7	143,3	506,4
10 мг × 15 дней	3,6	31,1	170,7	312	0	76,4	593,8
ДЭ III 5 мг	3,6	31,1	170,7	74	37,8	286,6	603,8
10 мг × 10 дней	3,6	31,1	170,7	134	17,8	248,4	605,6
10 мг × 15 дней	3,6	31,1	170,7	312	29,7	200,6	747,7
Церебролизин + антиоксидант							
ДЭ I	3,6	31,1	170,7	169	0	59,1	433,5
ДЭ II	3,6	31,1	170,7	169	5,3	57,3	437,0
ДЭ III	3,6	31,1	170,7	169	26,9	47,8	449,1

Результаты проведенного исследования подтвердили безопасность применения Церебролизина в исследуемых дозах в лечении пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью. Побочные эффекты возникли у двух пациентов (0,92 %) и были купированы приёмом антигистаминных препаратов. Исключения пациентов из исследуемой и контрольной групп не было.

Фармакоэкономический анализ

Фармакоэкономический (ФЭ) анализ, учитывающий клиническую эффективность, побочные эффекты и осложнения в течении заболевания, а также общую стоимость терапии одного пациента, даёт возможность оценить значимость проведенного лечения [3]. Данное фармакоэкономическое исследование проводилось в интересах общества в целом.

Стоимость прямых медицинских и немедицинских затрат на лечение больных контрольной и основной групп. Общая стоимость консультаций, обследований и проводимой базовой терапии у больных исследуемой и контрольной групп была одинаковой и составила на одного больного в год 3,6 + 31,1 + 170,7 = 205,4 USD [16,17].

Стоимость Церебролизина, применяемого в исследуемых дозах, приведена в табл. 6. Стоимость терапии комплексом Церебролизин + антиоксидант равнялась 134,0 USD.

Средняя стоимость лечения больных с ТИА равнялась 277,3 USD, а стоимость лечения пациента с инсультом – 593,7 USD. Расчёт стоимости данных заболеваний исходил из протоколов ведения пациентов с данной патологией [23]. Определение стоимости ТИА и инсультов определялась с помощью ОР прогрессирования и развития ТИА и инсультов.

Общая стоимость прямых медицинских и немедицинских затрат на лечение пациентов с различными стадиями ДЭ у больных контрольной группы с учётом прогрессирования болезни составила:

1 год – ДЭ I – 205,4 + 38,8 + 433,3 = 677,5 USD
ДЭ II – 205,4 + 22,2 + 77,2 + 573,2 = 878,0 USD
ДЭ III – 205,4 + 36,0 + 89,1 + 611,4 = 941,9 USD
2 год – ДЭ I – 205,4 + 27,7 + 221,7 = 454,8 USD
ДЭ II – 205,4 + 22,2 + 100,9 + 238,8 = 567,3 USD
ДЭ III – 205,4 + 27,7 + 83,1 + 544,5 = 860,7 USD

Величина общей стоимости прямых медицинских и немедицинских затрат на лечение одного пациента в год исследуемой группы, включая стоимость развития ТИА, инсультов и прогрессирования заболевания, представлена в таблице 6.

С позиций проведенного фармакоэкономического анализа терапия Церебролизином при разных режимах дозирования, а также комбинированная терапия Церебролизином в дозе 10 мл/сут

Информация о препарате

СОСТАВ

В 1 мл водного раствора препарата содержится 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, аминокислот). Активная фракция Церебролизина представлена пептидами, молекулярный вес которых не превышает 10 тыс. Да.

ПОКАЗАНИЯ

Болезнь Альцгеймера, синдром деменции различного генеза, ишемический инсульт, травматические повреждения головного и спинного мозга, хроническая цереброваскулярная патология, задержка умственного развития у детей, расстройства, связанные с дефицитом внимания у детей; в комплексной терапии эндогенной депрессии, резистентной к антидепрессантам.

ДОЗИРОВКА И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Применяется только парентерально в виде в/мышечных инъекций и в/венных инфузий. Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Стандартная продолжительность курса лечения – 4 недели (5 инъекций/инфузий в неделю, желательно – ежедневно). При острых со-

**ЦЕРЕБРОЛИЗИН (ЗБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х.)
Раствор для инъекций**

стояниях (ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, осложнения нейрохирургических операций) Церебролизин рекомендуется вводить в виде капельных инфузий в ежедневной дозе 10–60 мл в 100–250 мл физиологического раствора в течение 60–90 минут. Продолжительность курса – 10–25 дней. В резидуальном периоде мозгового инсульта и травматического повреждения головного и спинного мозга препарат назначается внутривенно по 5–10 мл в течение 20–30 дней. При психоорганическом синдроме и депрессии – внутривенные инфузии по 5–10 мл в течение 20–25 и 10–15 дней соответственно.

При болезни Альцгеймера, деменции сосудистого и сочетанного альцгеймеровско-сосудистого генеза рекомендуемые дозировки составляют 20–30 мл в 100–200 мл физиологического раствора, на курс лечения – 20 инфузий.

В нейрорепабилитационной практике – по 1–2 мл (до 1 мл на 10 кг массы тела) в/м ежедневно

Разделы: Фармакологическое действие, Фармакокинетика, Противопоказания, Беременность и лактация, Особые указания, Побочные действия – см. в инструкции по применению препарата.

в течение 10 дней в сочетании с назначением антиоксиданта оказалась экономически выгодной у пациентов с ДЭ I, II и III стадий.

Таким образом, Церебролизин, обладающий многоаспектностью влияния, и, в соответствии с этим, обладающий различными патогенетическими механизмами воздействия даёт возможность проведения индивидуально подобранной патогенетической терапии. Помимо этого, применяемый в виде монотерапии или в комбинации с препаратом антиоксидантного ряда Церебролизин эффективно замедляет прогрессирование ДЭ и предотвращает развитие ТИА и инсультов.

Лечение пациентов комплексом Церебролизин – антиоксидант (2 год наблюдения), несмотря на высокую стоимость самих препаратов, за счёт их неоспоримой клинической эффективности, приводящей к резкому сокращению числа инсультов, ТИА и прогрессированию ДЭ, оказалось с позиций стоимостно-экономического анализа выгодным при всех стадиях заболевания.

Литература

1. Шамалов Н.А. и др. Ведение больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения на догоспитальном этапе. М.: 2007. Методические рекомендации. 26.
2. Виндиш М. Церебролизин – новейшие результаты, подтверждающие разностороннее действие лекарства. В кн.: Международный симпозиум по церебролизину, 3-й. М.: 1991; 81–106.
3. Воробьев П.А., Авксентьева М.Ю., Юрьев А.С., Сура М.В. Клинико-экономический анализ. М.: 2004; 404.
4. Гусев Е.И. Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина. 2001; 248.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. и др. Эпидемиология инсульта в России // Consilium medicum. 2003; 5–7.
6. Дамулин И.В. и др. Влияние Церебролизина на умеренно выраженные когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2007; 5: 38–44.
7. Фритас Г.Р., Богуславский Дж. Первичная профилактика инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. Приложение Инсульт. 2001; вып 1: 7–21.
8. Скворцова В.И. Участие апоптоза в формировании инфаркта мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. Приложение «Инсульт». 2001; вып 2: 12–19.
9. Материалы 14-ой Международной конференции на Мондзее. Международный неврологический журнал. № 1 (17), 2008.
10. Чуканова Е.И. Дисциркуляторная энцефалопатия (клиника, диагностика и лечение). Дисс дмн. М.: 2004.
11. Чуканова Е.И. Влияние Церебролизина на клинические проявления

и течение дисциркуляторной энцефалопатии // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2005; 1: 42–45.

12. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Медиа Сфера. М.: 1998: 260–278.

13. Фритас Г.Р., Богуславский Дж. Первичная профилактика инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. Приложение Инсульт. 2001; вып 1: 7–21.

14. Argentine C., Prencipe M. The Burden of stroke: a need for prevention. In: Prevention of Ischemic Stroke. Eds.C. Fieschi, M.Fischer. London: Martin Dunitz 2000; 1–5.

15. Bogousslavsky J. On behalf of the European Stroke Initiative. Stroke prevention by the practitioner // Cerebrovasc Dis. 1999; 9: Suppl 4: 1–68.

16. Bonita R. Epidemiology of stroke // Lancet. 1992; 339: 342–347.

17. Bonita R., Solomon N., Broad J.B. Prevalence of stroke and stroke-related disability. Estimates from the Auckland Stroke Studies // Stroke. 1997; 28: 1898–1902.

18. Brunner L.L. Kanter D.S. Manson J.E. Primary prevention of stroke // New Eng J Med. 1995; 333: 1392–1400.

19. Burn J., Dennis M., Bamford J., Sandercock P., Wade D., Warlow C. Long-term risk of recurrent stroke after a first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project // Stroke. 1994; 25: 333–337.

20. Dahllof B., Devereux R., Kjeldsen S. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised study against atenolol // Lancet. 2002; 359, 1003.

21. De Keyser J., Sulter G., Luiten p.G. Clinical Trials with neuroprotective drugs in acute ischemic stroke: are we Doing the right thing? // Trends Neurosc. 1999. 22, 535–540.

22. Desmond D., Tatemichi T., Paik M., Stern Y. Risk factors for cerebrovascular disease as correlates of cognitive function in a stroke-free cohort // Arch Neurol. 1993; 50: 162–166.

23. Goldstein L.B., Adams R., Becker K. et al. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association // Stroke. 2001; 32: 280–299.

24. Leppala J.M., Virtamo J., Fogelholm R., et al. Different risk factors for different stroke subtypes // Stroke. 1999; 30: 2535–2540.

25. Loor H.I., Groenier K.H., Limburg M., Schuling J., Meyboom-de-Jong B. Risks and causes of death in a community-based stroke population: Plum F. Neuroprotection in acute ischemic stroke // JAMA. 2001; 285: 1–4.

26. Masliah E. New aspects of the treatment of Alzheimers disease – the neurotrophic option // Inergy Reports. 2007; 1: 2: 1–4.

27. Petersen R.S. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // Arch Neurol. 1999; 56: 303–308.

28. Plum F. Neuroprotection in acute ischemic stroke // JAMA. 2001; 285: 1–4.

29. Ruther T., Ritter R., Apecechea M. et al. Sustained improvements in patients with dementia of Alzheimers type (DAT) 6 months after termination of Cerebrolysin therapy // J Neural Transm. 2000; 107: 815–829.

30. Wade D.T. Measurement in neurological rehabilitation. Oxford university press. 1992.