

Лечение ишемического инсульта: комплексная терапия холином альфосцератом и этилметилгидроксипиридина сукцинатом

Регулярные выпуски «РМЖ» №30 от 19.12.2011 стр. 1896

Рубрика: Неврология

Авторы: [Шмырев В.И.](#) (ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва; ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва), [Крыжановский С.М.](#)

Разработка новых лекарственных препаратов и терапевтический 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 тромболизис рекомбинантным тканевым активатором 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, участием 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 холином альфосцератом 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 (Церетон®) вводился внутривенно, струйно (медленно) в дозе 1000 мг в сутки; оксиметилэтилпиридин сукцинат (Нейрокс) – 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 и 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
Средний возраст (годы):			
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%)	
Подтип ишемического инсульта, n (%):			
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

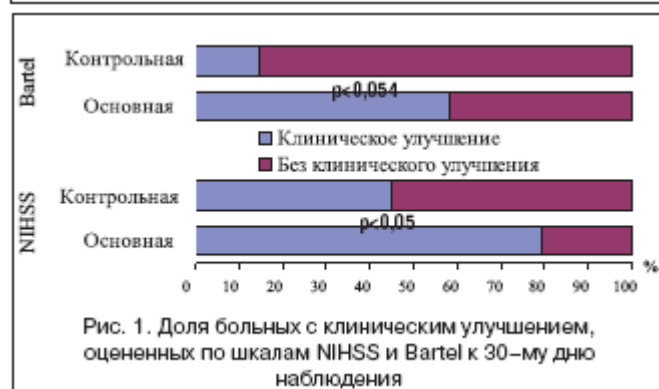
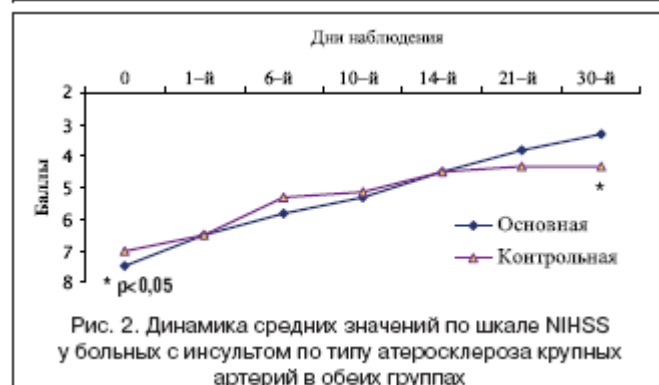
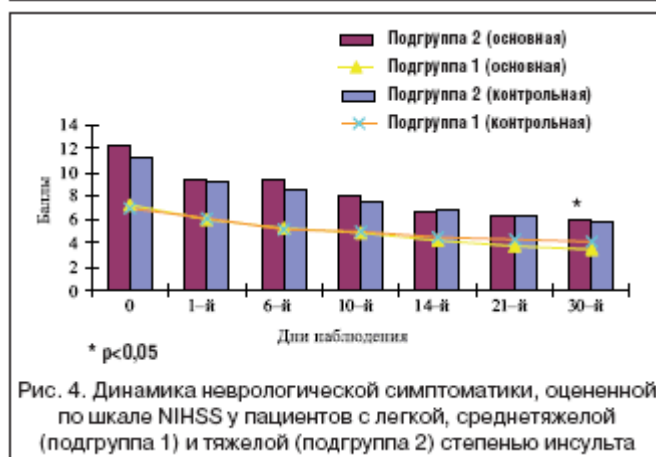
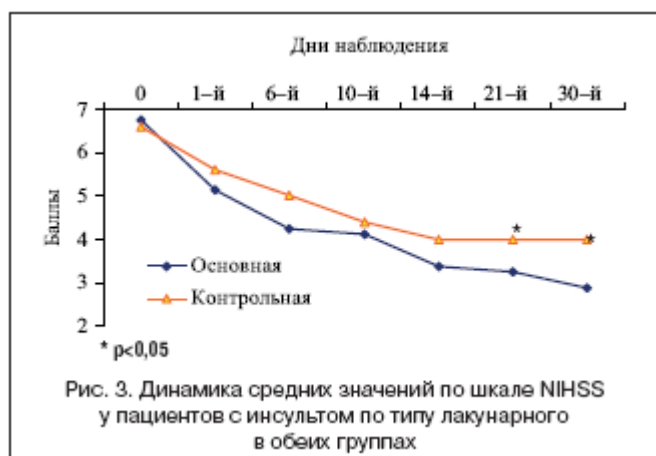


Таблица 2. Динамика средних значений по шкалам Glasgow, NIHSS и Bartel у больных в контрольной и основной группах, баллы

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 нейropsychологические 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.BRingelstein, 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., Lonnrot K., Jehkonen M. et all. Low Plasma Antioxidant Activity Is Associated With High Lesion Volume and Neurological Impairment in Stroke. Stroke. 2000;31:33—39
30. Maniega S.M, Cvorov V. Armitage P. A., Choline and Creatine Are Not Reliable Denominators for Calculating Metabolite Ratios in Acute Ischemic Stroke. Stroke 2008; 39:000—000.

Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал): http://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Lechenie_ishemicheskogo_insulyta_kompleksnaya_terapiya_holinom_alyfosceratom_i_etilmetilgidroksipiridina_sukcinatom/?print_page=Y#ixzz5FAg0wteq