

МЕДЛАЙН

Экспресс № 2 (209) 2012 г.

**ЭНЗИМЫ ПОВЫШАЮТ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБИОТИКОВ**

Антибиотики + Вобэнзим®

ЭНЗИМЫ – ПРОТИВОСТОЯТ МИКРОБАМ

Вобэнзим®

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ



- 1 Улучшает проникновение антибиотиков в микробные колонии
- 2 Уменьшает побочные эффекты антибиотиков
- 3 Повышает эффективность антибиотиков и их концентрацию в очаге воспаления
- 4 Поддерживает микрофлору кишечника
- 5 Повышает противомикробный иммунитет и выработку интерферона

СДЕЛАНО
В
ГЕРМАНИИ

Один препарат **5** действий

С.-Петербург (812) 406-7540
Москва (495) 231-2731



mucos.ru

Per. № П 011530/01 от 19.02.2010

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА НИЗКОДОЗИРОВАННОЙ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ ПРИ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЯХ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ МУЛЬТИЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

¹Л. В. Стаховская, ²М. М. Дьяконов, ²О. С. Кетлинская, ²Ю. Б. Степанчук, ¹Н. А. Шамалов

¹НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздравсоцразвития России, Москва

²Департамент науки ООО «Герофарм», Санкт-Петербург

Проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование безопасности и эффективности применения лекарственного препарата кортексин у 272 больных в остром и раннем восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта. В 1-й группе кортексин вводили внутримышечно в дозе 10 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней с повторным аналогичным курсом через 10 дней. Во 2-й группе пациентам в течение первых 10 дней заболевания вводили кортексин в дозе 10 мг 2 раза в сутки, а затем, после 10-дневного перерыва вводили плацебо 2 раза в сутки. В 3-й группе больные получали плацебо. Динамику неврологических функций определяли с помощью шкалы инсульта NIHSS, модифицированной шкалы Рэнкина, индекса Бартел, индекса мобильности Ривермид. Показана высокая эффективность и безопасность применения низкодозированной нейропротекции с повторным десятидневным курсом кортексина по сравнению с однократным курсом и плацебо у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения.

Общеизвестна необходимость и своевременность проведения эффективной терапии острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). Тысячи больных с ОНМК, высокая летальность, потеря трудоспособности, многомесячная лечебно-реабилитационная работа специалистов здравоохранения и членов семьи с каждым пациентом, значительные материальные затраты, это и многое другое, составляет суть рассматриваемой проблемы.

Важным направлением в реализации «Концепции развития здравоохранения РФ до 2020 года» стала организация в субъектах Российской Федерации сосудистых центров. Это связано с тем, что почти 60% жителей России умирают от сердечно-сосудистых заболеваний (28% — от болезней сосудов головного мозга, том числе инсульта, 20% — от ишемической болезни сердца, в том числе инфаркта миокарда). В России оздана Национальная ассоциация борьбы с инсультом (НАБИ), специализированные научно-исследовательские институты церебральной патологии и инсульта [4, 5].

Эпидемиологические данные по ОНМК свидетельствуют о следующем: ежегодно в Российской Федерации регистрируется более 450 тыс. случаев ОНМК; число летальных исходов в результате ОНМК достигает

200 тыс. в год, из которых ранняя 30-дневная летальность составляет 34%; инвалидизация вследствие инсульта составляет 3,2 человека на 10 тыс. населения (1-е место в стране среди инвалидизирующих факторов), из которых около 100 тыс. больных с ОНМК и его последствиями не могут самостоятельно передвигаться; 80% из выживших пациентов остаются нетрудоспособными [4, 5, 7].

Представленная статистика за последние 5 лет претерпела заметные изменения в лучшую сторону. На основании проведенных в последнее время исследований, убедительно доказана отсроченность необратимых повреждений головного мозга от момента развития ОНМК, сформулирована главенствующая концепция ведения больных с инсультом — концепция «терапевтического окна», установилось отношение к инульту как к неотложному состоянию, требующему быстрой и патогенетически обоснованной медицинской помощи. В соответствии с этим получила свое решение и проблема поиска новых терапевтических стратегий ведения ОНМК. Более широкое применение в терапии острейшего и острого периода инсульта получила нейропротекция. Суть нейропротекторной терапии состоит не только в защите пострадавших нейронов, но и в обеспечении их дальнейшего максимально возможного

функционирования. Цитопротекторная терапия может проводиться на любом этапе оказания медицинской помощи больным с ОНМК [6].

Одним из цитопротекторов нейропептидной природы является кортексин — отечественный препарат, содержащий комплекс низкомолекулярных пептидов (массой от 1 до 10 кДа), обладающий тканеспецифическим действием на кору головного мозга. Состав кортексина оптимально сбалансирован и соответствует метаболизму нейронов головного мозга (органотропен). В результате проведенных исследований было доказано, что при внутримышечном способе введения препарата через 40 минут наблюдается его положительное воздействие на электрогенез головного мозга (по данным ЭЭГ) [11]. Было установлено, что в зоне пенумбры кортексин снижает уровень апоптоза нейронов, вызванного накоплением глутамата, и инициирует процессы естественного восстановления аденозинтрифосфата в митохондриях нервных клеток [7]. Последнее обстоятельство подкреплено результатами клинического исследования, где впервые доказан факт энергетически сберегающего действия кортексина с помощью функциональной магнитно-резонансной-томографии (МРТ) и психофизиологических тестов, позволивший сделать заключение, что препарат достоверно оказывает модулирующее действие на когнитивную деятельность больных с цереброваскулярными заболеваниями путем уменьшения энергетических затрат мозга при напряженной умственной работе [10]. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования, проведенные в России и странах СНГ, продемонстрировали способность кортексина участвовать в регуляции тормозных и возбуждающих аминокислот, оказывать ГАМКергическое влияние, восстанавливать биоэлектрическую активность головного мозга, а также его безопасность и эффективность применения как в остром, так и в восстановительном периодах инсульта [2, 6, 8].

Основываясь на теории пептидного каскада И.П. Ашмарина [1], можно предполагать, что применение двух курсов терапии позволит расширить продолжительность информационно-метаболической пептидной модуляции зоны пенумбры. Кроме того, принимая во внимание способность кортексина запускать процессы нейропластичности, вследствие плейотропности механизмов действия, следует ожидать высокую эффективность от применения кортексина в остром периоде ишемического инсульта, а также более быстрое и раннее восстановление нарушенных неврологических функций. Данное предположение получило свое первоначальное подтверждение, благодаря проведенному клиническому исследованию, в котором впервые была доказана безопасность и эффективность

10-дневного курса терапии кортексином в суточной дозе 20 мг (10 мг + 10 мг) по сравнению с плацебо у больных с ОНМК [8].

Успешность применения низкодозированной нейропротекции с использованием кортексина имела основополагающее значение для проведения многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования безопасности и эффективности применения кортексина в остром и раннем восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта.

Проведение исследования было одобрено решением Комитета по этике при Федеральной службе в сфере здравоохранения и соцразвития и локальными этическими комитетами медицинских учреждений, участвовавших в проведении клинического исследования.

Цель исследования: оценка эффективности применения препарата кортексин у пациентов с полушарным ишемическим инсультом в остром периоде, длительности сохранения терапевтического эффекта, а также эффективности применения повторного курса терапии кортексином в раннем восстановительном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 272 пациента с полушарным ишемическим инсультом. В исследование включались пациенты в возрасте от 30 до 80 лет с подтвержденным диагнозом ишемического инсульта в каротидной системе в первые 24 часа от развития симптомов заболевания. В исследование не включались пациенты с полным регрессом неврологической симптоматики к моменту включения в исследование, а также пациенты с ишемическим инсультом в вертебро-базиллярной системе, признаками любого внутричерепного кровоизлияния, выявленного при первом компьютерно-томографическом (КТ) или МРТ исследовании, с выраженностью неврологического дефицита более 25 баллов по шкале инсульта NIHSS при поступлении, признаками тяжелой сопутствующей патологии, острым инфарктом миокарда, неконтролируемой артериальной гипертензией на момент включения в исследование (систолическое артериальное давление (АД) выше 180 мм. рт. ст. и/или диастолическое АД выше 110 мм. рт. ст.), предшествующей заболеванию терапией цитопротекторами [9].

Дизайн исследования представлен в **табл. 1**.

Пациентов, удовлетворяющих критериям включения и не имевших критериев исключения, после подписания формы информированного согласия, методом простой рандомизации распределяли в одну из трех групп в соотношении 2:1:1.

Больные 1-й группы (n = 136) получали внутримышечно кортексин в дозе 10 мг 2 раза в сутки (утром и

бл. 1. Дизайн исследования

№ визита / день квалифицирующего события / день исследования	Скрининг / включение 0–24 часа / 1	1 / 11–13 / 11	2 / 21–28 / 23–30	3 / 35–42 / 37–44	4 / 60–70 / 62–72
Подписание информированного согласия	X				
Критерии включения/исключения, рандомизация	X				
Оценка витальных функций (АД, ЧСС), ЭКГ	X	X	X	X	X
Оценка состояния пациента по критериям Шкалы инсульта национального института здоровья (NIHSS)	X	X	X	X	X
Степень функционального восстановления (модифицированная шкала энкина, индекс Бартел, индекс мобильности Ривермид); оценка качества жизни (опросник SF-36); шкала MMSE	X	X	X	X	X
МРТ/КТ головного мозга	X				
Лабораторные тесты (лейкоциты и лейкоцитарная формула, АСТ, АЛТ, креатинин крови, общий анализ крови, общий анализ мочи)	X		X		X
Терапия исследуемым препаратом	X		X		
Регистрация изменений сопутствующей терапии	X	X	X	X	X
Регистрация нежелательных явлений	X	X	X	X	X

– посещение; ЧСС — частота сердечных сокращений; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ЭКГ — электрокардиография

ем) в течение 10 дней с повторным аналогичным курсом через 10 дней. Во 2-й группе ($n = 72$) пациентам в течение первых 10 дней заболевания вводили кортексин в дозе 10 мг 2 раза в сутки (утром и днем), а затем, после 10-дневного перерыва вводили плацебо 2 раза в сутки (утром и днем). В 3-й группе ($n = 64$) больные получали плацебо двумя курсами продолжительностью 10 дней каждый, с кратностью введения, аналогичной 1-й и 2-й группам. Результаты с анализом пациентов этой группы детально рассмотрены ранее [9].

Для оценки степени выраженности неврологической симптоматики использовали шкалу инсульта NIHSS при поступлении, а также на 11–13 (1-й визит), 21–28 (2-й визит), 35–40 (3-й визит) и 60–70 (4-й визит) сутки инсульта [15]. Степень функционального восстановления нарушенных неврологических функций и исход заболевания определяли по модифицированной шкале Рэнкина [14], индексу Бартел [17] и индексу мобильности Ривермид [16]. Выраженность когнитивного дефицита определяли по шкале MMSE, качество жизни — по опроснику SF-36.

На основании данных клинической картины, результатов нейровизуализации, ультразвуковых методов исследования магистральных артерий головы устанавливали патогенетический вариант инсульта (табл. 2) в соответствии с критериями TOAST [13].

Первичной конечной точкой исследования явилось количество больных с хорошим восстановлением нарушенных неврологических функций, определяемых с помощью модифицированной шкалы Рэнкина (МШР), индекса Бартел и индекса мобильности Ривермид. На протяжении всего исследования оценивалась безопасность препарата по уровню летальности и количеству нежелательных явлений.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения SPSS 8.0. Категориальные переменные сравнивали с помощью теста χ^2 и знакового критерия Уилкоксона, а для непрерывных переменных использовали t-тест или критерий суммы рангов Уилкоксона (Манна-Уитни), в зависимости от нормального распределения. Значение вероятности менее 0,05 (двусторонняя проверка значимости) демонстрировало статистическую значимость.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На момент включения в исследование, исследуемые группы оказались сопоставимы по полу, возрасту, степени выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS, патогенетическим вариантам инсульта, сопутствующей патологии и факторам риска. Единственным признаком, отличающим пациентов 1-й группы, была меньшая частота встречаемости гиперхолестеринемии (табл. 2).

По результатам обследования по шкале NIHSS, определено статистически значимое ($p = 0,012$) положительное влияние препарата кортексин на регресс неврологических симптомов у больных с умеренным и выраженным неврологическим дефицитом. Получено значительное различие по сравнению с группой плацебо вплоть до окончания наблюдения. Доля больных с грубым неврологическим дефицитом в 1-й группе к 70 суткам, по сравнению со 2-й группой, значительно уменьшилась ($p = 0,002$) (рис. 1, 2).

Достаточно очевидно и убедительно исследование показало, что повторный курс кортексина способствует достижению полной независимости пациентов в повседневной деятельности. Это видно из анализа изменения индекса повседневной активности пациентов

Табл. 2. Базисные и демографические характеристики пациентов, включенных в исследование

Показатель		1-я группа	2-я группа	3-я группа
		(кортексин + кортексин)	(кортексин + плацебо)	(плацебо + плацебо)
Количество больных		136	72	64
Пол:				
мужской		81 (59,6%)	45 (62,5%)	32 (50,0%)
женский		55 (40,4%)	27 (37,5%)	32 (50,0%)
Возраст, годы, среднее ± ст. отклонение		62,6 ± 10	62,1 ± 12	62 ± 9,5
Балл по шкале инсульта NIH при поступлении				
Среднее ± ст. отклонение		7,03 ± 3,63	7,68 ± 4,94	7,94 ± 4,58
Медиана		6,0	6,0	6,0
Факторы риска	курение	47 (34,6%)	26 (36,1%)	24 (37,5%)
	артериальная гипертензия	119 (87,5%)	64 (88,9%)	56 (87,5%)
	гиперхолестеринемия	78 (57,4%)*	55 (76,4%)	43 (67,2%)
	сахарный диабет	24 (17,6%)	12 (16,7%)	9 (14,1%)
	ишемическая болезнь сердца	48 (35,3%)	21 (29,2%)	27 (42,2%)
	мерцательная аритмия	21 (15,4%)	16 (22,2%)	10 (15,6%)
Патогенетический вариант инсульта по критериям TOAST:				
атеротромботический		38 (27,9%)	14 (19,4%)	18 (28,1%)
кардиоэмболический		20 (14,7%)	13 (18,1%)	11 (17,2%)
лакунарный		12 (8,8%)	3 (4,2%)	4 (6,3%)
другой этиологии		1 (0,7%)	4 (5,6%)	1 (1,6%)
неустановленной этиологии		65 (47,8%)	38 (52,8%)	30 (46,9%)
Летальность, %		4 (2,9%)	3 (4,2%)	0

1-й и 2-й групп по шкале Бартел (рис. 3). Следует отметить, что до 20-го дня исследования у пациентов обеих групп наблюдалась сходная динамика восстановления активности, однако, с 40-го дня у пациентов, получивших два курса нейропротекторной терапии кортексином, повседневная активность существенно возросла ($p = 0,012$), достигнув на 70-й день наблюдения достоверного преимущества ($p = 0,027$).

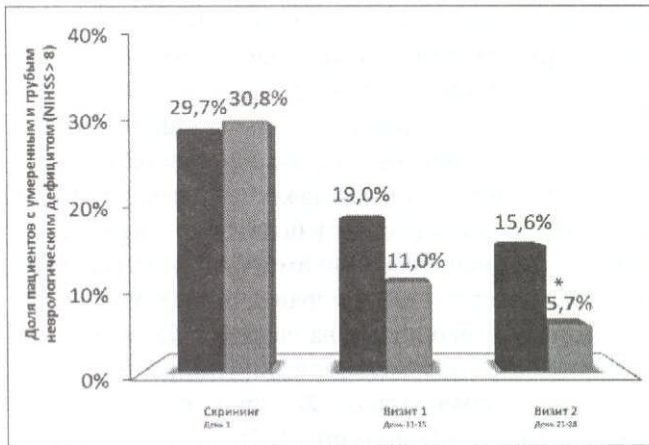


Рис. 1. Динамика доли (%) пациентов с умеренным и грубым неврологическим дефицитом по шкале инсульта (NIHSS), день исследования 1–21. Статистически значимое по сравнению с контрольной группой уменьшение числа больных с умеренным и грубым неврологическим дефицитом (* $p=0,012$)

У пациентов, получивших хотя бы один курс кортексина, отмечалось лучшее функциональное восстановление, зафиксированное с помощью МШР. Уже через 10 дней от начала введения исследуемого препарата между группами 1 и 2, получавшими кортексин, и группой 3 — плацебо, были зарегистрированы достоверные различия в степени функционального восстановления нарушенных неврологических функций (рис. 4).

После проведения второго курса терапии исследуемым препаратом (3-й визит) начинает отмечаться тенденция к увеличению доли пациентов с хорошим и удовлетворительным восстановлением с оценкой по МШР в группе пациентов, получавших повторный

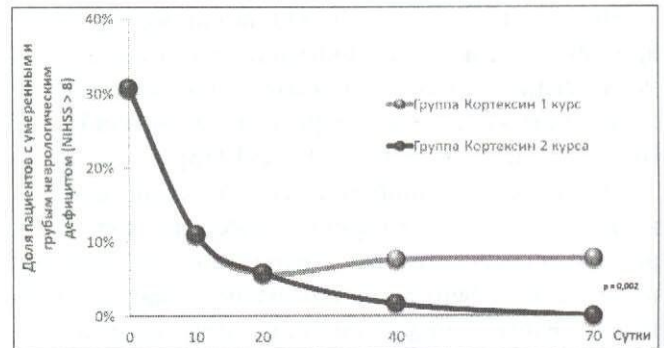
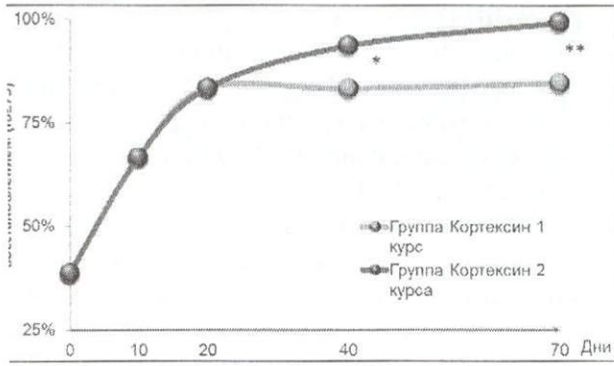


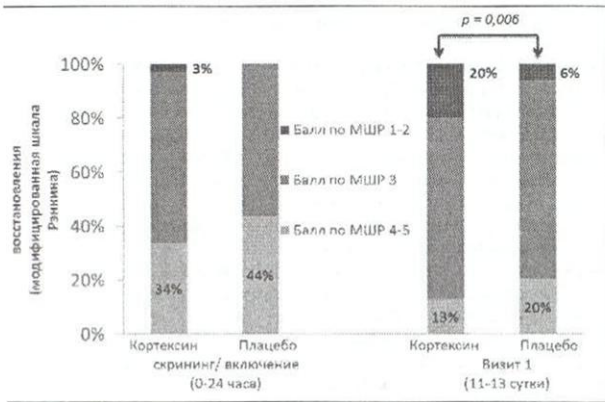
Рис. 2. Динамика доли (%) пациентов с умеренным и грубым неврологическим дефицитом по шкале инсульта (NIHSS), день исследования 1–70; $p=0,002$



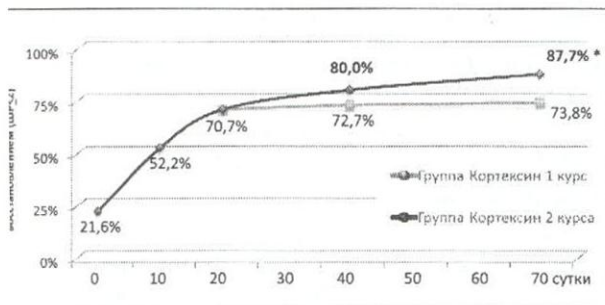
3. Динамика доли (%) пациентов с хорошим восстановлением ($IB \geq 75$), день исследования 1–70; * $p = 0,012$, ** $p = 0,027$

с терапии кортиксином (рис. 5), к 70 суткам от начала исследования выявлены достоверные различия МШР ($p = 0,017$).

Положительная динамика по индексу мобильности зермид [16] совпадала с изменениями индекса Бар [17] и подтвердила более высокую эффективность изменения повторного десятидневного курса терапии кортиксином при ОНМК. Стремление к достижению полной независимости (по индексу мобильности Римид) на фоне приема исследуемого препарата было



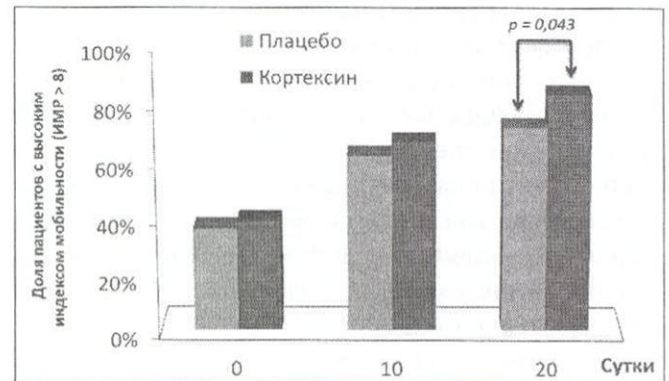
4. Соотношение долей (%) пациентов с различной степенью функционального восстановления (балл по МШР), день исследования 1–11; * $p = 0,006$



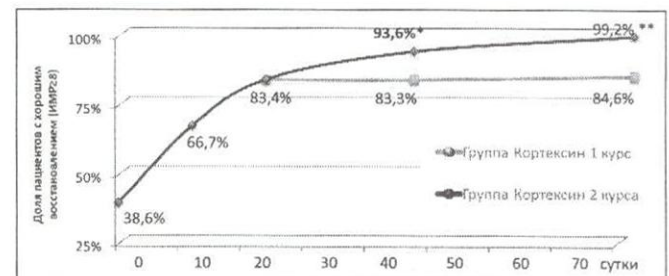
5. Динамика доли (%) пациентов с хорошим и удовлетворительным восстановлением (балл по МШР ≤ 2), день исследования 1–70; * $p = 0,017$

зарегистрировано уже к 20 дню от начала исследования. Доля пациентов с хорошим восстановлением ($ИМР \geq 8$) в группе пациентов, получавших первый курс терапии кортиксином, статистически значимо ($p = 0,043$) была больше аналогичной доли пациентов в группе, получавшей плацебо (рис. 6). При этом темпы возвращения полной независимости в повседневной деятельности у пациентов, получавших двойной курс терапии кортиксином, достоверно значимо превосходили таковые у пациентов, получавших только один курс терапии кортиксином ($p = 0,024$ и $p = 0,01$ на 40-е и 70-е сутки, соответственно) (рис. 7).

Улучшение когнитивных функций, определяемое с помощью шкалы MMSE, было зарегистрировано с первых дней приема исследуемого препарата. К моменту окончания первого курса терапии доля пациентов с хорошим восстановлением когнитивных функций ($MMSE \geq 25$) в исследуемых группах увеличилась всего лишь на 9,6% (рис. 8). Дальнейшая динамика восстановления когнитивных функций (начиная с 20-го дня исследования) у пациентов, получивших хотя бы один курс кортиксина, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, стала заметно различаться и достигла статистически значимых различий уже к 40-му дню заболевания ($p = 0,016$). Доля пациентов с хорошим восстановлением когнитивных функций ($MMSE \geq 25$)



6. Динамика доли (%) пациентов с хорошим функциональным восстановлением ($ИМР \geq 8$), день исследования 1–20; * $p = 0,043$



7. Динамика доли (%) пациентов с хорошим функциональным восстановлением ($ИМР \geq 8$), день исследования 1–70; * $p = 0,024$; ** $p = 0,01$

в группе пациентов, получивших кортексин двумя курсами, к окончанию исследования увеличилась на 25,3% и статистически значимо превысила долю аналогичных пациентов в группе плацебо ($p = 0,009$). Кроме того, к моменту окончания исследования можно было констатировать 100% восстановление когнитивных функций у больных, изначально имевших по шкале MMSE ≥ 25 баллов и получивших повторный курс терапии кортексином (рис. 8).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты применения кортексина при низкодозированной нейропротекции ОНМК подтверждают его высокий терапевтический и реабилитационный потенциал. Положительное воздействие кортексина было зарегистрировано по всем основным показателям, характеризующим восстановление неврологических функций: шкалам NIHSS, Рэнкина, индексу мобильности Ривермид, индексу Бартел. Кроме того, кортексин продемонстрировал способность влиять на восстановление когнитивных функций, предотвращать формирование выраженных когнитивных нарушений, сокращать срок реабилитации больных с ОНМК и улучшать их качество жизни.

Проведенное рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое клиническое исследование, также подтвердило основные положения теории петидного каскада [1], свидетельствующей о том, что кортексин, попадая в зону пораженного нейрона, несет адекватный информационно-метаболический импульс, обеспечивающий начало репарационных процессов, которые затем уже поддерживаются собственной каскадной пептидной реакцией в нейронах пенумбры.

Рассмотренные этапы фармакологического и клинического действия низкодозированной нейропротекции, обеспечивающей достоверный терапевтический эффект как в остром периоде нарушения мозгового кровообращения, так и в последующем реабилитационном периоде (до 70 дней), подтверждают обоснованность и необходимость применения двух курсов терапии кортексином при ОНМК.

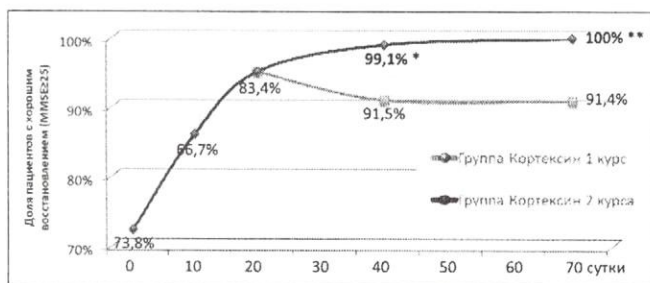


Рис. 8. Динамика доли (%) пациентов с хорошим восстановлением когнитивных функций (MMSE ≥ 25), день исследования 1–70; * $p = 0,016$; ** $p = 0,009$

ВЫВОДЫ

1. Доказана высокая эффективность и безопасность применения низкодозированной нейропротекции с повторным десятидневным курсом кортексина по сравнению с однократным курсом и плацебо у пациентов с ОНМК.
2. Применение кортексина в терапии ОНМК двумя курсами (по 10 дней каждый, ежедневно по 10 мг утром и 10 мг днем) достоверно обеспечивает:
 - стойкую позитивную динамику неврологического статуса пациента (шкала NIHSS);
 - восстановление повседневной функциональной активности больных (шкалы Рэнкина, Бартел, Ривермид);
 - улучшение когнитивных функций (шкала MMSE).
3. Предложенная модель нейропротекторной терапии ОНМК (два курса терапии кортексином) обеспечивает эффективность, безопасность и высокий реабилитационный потенциал.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашмарин И.П., Обухова М.Ф. Современное состояние гипотезы о функциональном континууме регуляторных пептидов // Вестн. РАМН. — 1994. — № 10. — С. 28–34.
2. Гранстрем О.К., Сорокина Е.Г., Салыкина М.А. и др. Кортексин: нейропротекция на молекулярном уровне // Нейроиммунология. — 2010. — Т.8, № 1–2. — С. 125–129.
3. Гранстрем О.К., Штучная Г.В., Сорокина Е.Г. и др. Последние новости о кортексине (нейропротекция на молекулярном уровне) // Terra medica nova. — 2008. — № 5. — С. 1–4.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 327 с.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России / Инсульт (Приложение к Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова) — 2003. — № 8 — С. 4–9.
6. Новикова Л.Б., Сайфулина Э.И., Валитова Г.Г. Лечение церебрального инсульта с применением нейропротекции на догоспитальном этапе // Вестн. Росс. воен. мед. акад. — 2008. — № 2. — С. 51–56.
7. Скворцова В.И. Медицинская и социальная значимость проблемы инсульта / Качество жизни — 2004. — Т. 4, № 2. — С. 10–12.
8. Скоромец А.А., Стаховская Л.В., Белкин А.А. и др. Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2008. — № 22. — С. 32–38.
9. Стаховская Л.В., Мешкова К.С., Дадашева М.Н. и др. Многоцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо контролируемое исследование безопасности и эффективности кортексина в остром и раннем восстановительном периоде полшарного ишемического инсульта // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. — 2012. — № 1. — С. 238–244.
10. Танащян М.М., Бархатов Д.Ю., Глотова Н.А. и др. Терапия когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях: новые факты // Неотложные состояния в неврологии: Труды II Национального конгресса / Под ред. З.А. Суслиной М.А. Пирадова. — М., 2011 — С. 131–135.
11. Цыган В.Н., Богословский М.М., Миролубов А.В. Клиническая электроэнцефалография. — СПб.: Наука, 2012 — 256 с.
12. Шабанов П.Д. Доказательность нейропротекторных эффектов полипептидных препаратов: нерешенные вопросы // Нервные болезни. — 2011 — № 1 — С. 17–20.
13. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // Stroke. — 1993. — Vol. 24. — P. 35–41.
14. Bonita R., Beaglehole R. Recovery of motor function after stroke // Stroke. — 1988. — Vol. 19. — P. 1497–1500.
15. Brott T., Adams H.P., Olinger C.P. et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale // Stroke. — 1989. — Vol. 20. — P. 864–870.
16. Collen F.M., Wade D.T., Robb G.F., Bradshaw C.M. The Rivermead Mobility Index: a further development of the Rivermead Motor Assessment // Int. Disabil. Stud. — 1991. — Vol. 13. — P. 50–54.
17. Mahoney F.L., Barthel D. Functional evaluation: the Barthel index // Md State Med J. — 1965. — Vol. 14. — P. 61–65.