

**КАЧЕСТВО ЖИЗНИ.**

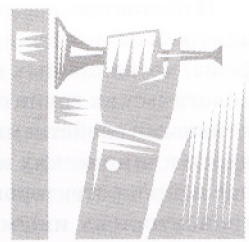
№ 2(13)/2006

# Медицина

## ИНСУЛЬТ

---

в рубриках: **взгляд на проблему**  
**диагностика, лечение,**  
**профилактика**  
**питание и движение**



## Церебральная ишемия и нейропротекция

**В.И. Скворцова**, член-корр. РАМН, профессор  
**Н.В. Ефремова**, кандидат медицинских наук  
**Н.А. Шамалов**, кандидат медицинских наук  
**К.В. Соколов**  
**М.К. Бодыхов**

*Научно-исследовательский институт инсульта РГМУ  
 Российский государственный медицинский университет, Москва*

Понимание механизмов повреждающего действия острой церебральной ишемии постепенно развивалось на протяжении последних десятилетий. До 60-х годов доминировало представление, что при остром нарушении мозгового кровообращения ишемическое повреждение возникает сразу и необратимо. Только в конце 70-х годов появились первые свидетельства сложности взаимоотношений сосудистого обеспечения и морфофункционального состояния ткани мозга, отсроченности необратимого повреждения мозга от развития гипоперфузии и индукции ишемии.

Степень повреждающего действия ишемии определяется прежде всего глубиной и длительностью снижения мозгового кровотока. Кратковременное (до 1–1,5 мин) и «мягкое» снижение кровотока, встречающееся при хорошо развитой сети коллатералей и сохранной реактивности сосудов, может не вызывать гипоксию–ишемию вследствие компенсаторного повышения экстракции кислорода из крови. Однако при отсроченной реперфузии тканевые компенсаторные процессы истощаются и развивается ишемический процесс.

В работах 1979–1981 гг. J. Astrup и соавт. [17] показали, что область мозга с наиболее выраженным снижением кровотока (менее 10–15 мл) становится необратимо поврежденной в течение 5–8 мин с момента возникновения ишемии («ядерная» зона ишемии). Однако в течение нескольких

часов центральный инфаркт окружен ишемизированной, но живой тканью – зоной «ишемической полутени», или пенумбры, в которой в целом сохранен энергетический метаболизм и имеются лишь функциональные, но не структурные изменения.

Значимость научных достижений в понимании механизмов острой церебральной ишемии трудно переоценить: они позволили укрепить отношение к инсульту как к неотложному состоянию, требующему патогенетически обоснованной терапии в первые часы заболевания (желательно в пределах терапевтического окна); видоизменили подходы к терапии. Наряду с реперфузионным направлением, активно разрабатывается и внедряется нейропротективная терапия [1, 18].

Проведение активной реперфузионной терапии возможно лишь в стационаре, после нейровизуализирующего исследования (компьютерная/магнитно-резонансная томография головного мозга), позволяющего исключить геморрагический компонент поражения, оценить размеры ишемизированной области и патогенетический вариант инсульта. Это показывает преимущества другого направления терапии – **нейропротекции** (син.: цитопротекция, метаболическая защита мозга), которая может использоваться на догоспитальном этапе при появлении первых симптомов инсульта, даже при возможном геморрагическом его характере.

В настоящее время проводится более 30 мультицентровых международных исследований разной фазы, посвященных препаратам различных фармакологических групп с потенциальными нейропротективными свойствами. По данным экспериментальных и клинических исследований, раннее применение нейропротекторов позволяет: 1) увеличить долю транзиторных ишемических атак и «малых» инсультов среди острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; 2) значительно уменьшить размеры инфаркта мозга; 3) удлинить период терапевтического окна, расширяя возможности для тромболитической терапии; 4) осуществлять защиту от реперфузионного повреждения.

Выделяют два основных направления нейропротективной терапии. *Первичная нейропротекция* направлена на прерывание быстрых механизмов некроза клеток – реакций глутамат-кальциевого каскада. Этот вид нейропротекции должен начинаться с первых минут ишемии и продолжаться на протяжении первых 3-х дней инсульта, особенно активно в первые 12 ч. *Вторичная нейропротекция* направлена на уменьшение выраженности «отдаленных последствий ишемии», то есть на блокаду провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, торможение прооксидантных ферментов, усиление трофического обеспечения, временное торможение апоптоза. Она может быть начата спустя 3–6 ч после развития инсульта и должна проводиться по меньшей мере 7 дней.

Одним из блокаторов NMDA\*-зависимых каналов потенциалзависимым способом являются ионы магния. Согласно данным международного исследования IMAGES (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke), в котором принимали участие 69 центров, назначение магния сульфата в дозе 65 ммоль/сут не только безопасно в плане развития нежелательных побочных явлений, но и позволяет достоверно увеличить долю больных с выраженным неврологическим восстановлением и снизить частоту неблагоприятных исходов ишемического инсульта [21, 25].

В пилотном исследовании FAST – MAG (The Field Administration of Stroke Therapy – Magnesium) было показано, что внутривенное введение магния сульфата на догоспитальном этапе в первые часы ишемического инсульта позволяет расширить временно́е окно для проведения тромболитической терапии. Однако испытание проведено с участием очень малого числа больных и требуются более масштабные многоцентровые исследования [24, 25].

По результатам экспериментальных работ, проведенных на моделях острой фокальной ишемии, наиболее перспективным направлением пер-

вичной нейропротекции является коррекция дисбаланса возбуждающих и тормозных нейротрансмиттерных систем путем активации естественных тормозных процессов.

Внимание исследователей привлекает роль тормозного нейротрансмиттера глицина в механизмах острой церебральной ишемии. Глицин проявляет ингибирующие свойства посредством взаимодействия не только с собственными глициновыми рецепторами, но и с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Наряду с нейротрансмиттерным глицин оказывает также общеметаболическое действие, связывает низкомолекулярные токсичные продукты, в больших количествах образующиеся в процессе ишемии.

Основным действующим веществом фармацевтического препарата Глицин (сублингвальная форма) является аминокислота глицин, фармацевтическим носителем – метилцеллюлоза (0,5–2,0 массовых процента). Являясь естественным метаболитом мозга, препарат Глицин не проявляет токсичности даже в дозах более 10 г/сут. Единственным его побочным действием может считаться легкий седативный эффект.

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование препарата было впервые проведено в неврологической клинике Российского государственного медицинского университета. Оно установило, что применение Глицина в дозе 1–2 г/сут в течение 5 дней у пациентов с острым ишемическим инсультом (начиная с 6 ч после развития первых симптомов) позволяет обеспечить противоишемическую защиту мозга у больных с различной локализацией сосудистого поражения и разной тяжестью состояния: достоверно ускоряет регресс неврологической симптоматики ( $p < 0,01$ ), улучшает функциональное восстановление больных и снижает 30-дневную летальность по сравнению с группой плацебо. Доказано достоверное уменьшение объема инфаркта мозга и торможение последующей кистозной трансформации очага на фоне применения Глицина, а также ускоренная нормализация электроэнцефалограммы (ЭЭГ) [1, 9, 19].

Важным направлением вторичной нейропротекции является антиоксидантная терапия. Уже в 60-х годах было известно большое количество «биоантиоксидантов», различающихся по химической формуле и механизмам действия, и доказана необходимость их дифференцированного применения. В 80-х годах было установлено, что в самом раннем периоде острой фокальной ишемии мозга целесообразно использовать вещества – ло-

\*N-метил-D-аспаратат

вушки свободных радикалов и препараты, разрушающие пероксиды (с сульфгидрильными группами): димеркапрол, натрия тиосульфат и др. Вслед за этим было рекомендовано назначение токоферолов и каротиноидов, связывающих катализаторы и инактивирующих синглетный кислород. Однако попытки использовать димеркапрол и токоферол (витамин Е, в том числе в комбинированной форме) в комплексе интенсивной терапии ишемического инсульта показали незначительность «вклада» этих препаратов в общий результат лечения.

В настоящее время к потенциальным нейропротекторам для использования при ишемии мозга относятся также ферменты супероксиддисмутазу и каталазу, глутатион, лазароиды, хелаты железа, фенил-трет-бутилнитрон. В экспериментальных исследованиях доказаны наличие нейропротективных свойств у этих антиоксидантов, связывающих свободные радикалы, и достоверное уменьшение размеров инфаркта мозга на фоне их применения, что требует проведения клинических испытаний.

В экспериментальных и клинических исследованиях высокую эффективность показал отечественный препарат Мексидол (этил-метилгидроксипиридина сукцинат) [15]. Это антигипоксант, который характеризуется прямым энергизующим действием, связанным с активацией работы дыхательной цепи в условиях дефицита кислорода за счет окисления сукцината, входящего в состав молекулы [3, 12]. Кроме того, препарат обладает антиоксидантными свойствами, повышает устойчивость организма к стрессу, проявляет ноотропные и противосудорожные свойства [3]. Наиболее выраженной клинической эффективностью Мексидола в комплексной терапии больных с ишемическом инсульте может быть достигнута при раннем (до 6 ч) назначении препарата [4].

При внутривенном капельном введении в дозе от 100 до 1000 мг/сут Мексидол дает выраженный антиоксидантный эффект, повышая активность эндогенной антиоксидантной системы и уменьшая выраженность свободнорадикальных процессов. Клиническая эффективность Мексидола проявляется регрессом общемозговых нарушений (в том числе, расстройств сознания) и значимо более быстрым, по сравнению с группой плацебо, восстановлением двигательных функций, редукцией признаков вазомоторной нестабильности [15].

Антиоксидантное действие оказывает также отечественное средство эмоксипин (производное 3-гидроксипиридина). Основными эффектами эмоксипина являются торможение пероксидного окисления липидов и активация антиоксидантной системы, изменение активности мембрансвязанных

ферментов и модификация метаболической, рецепторной и транспортной функций клеточных мембран. Эмоксипин безопасен и хорошо переносится больными. При пилотном исследовании его эффективности у ограниченного числа больных с острым ишемическим инсультом (внутривенно капельно по 15 мл 1% раствора в течение 10 дней, а затем внутримышечно по 5 мл 1% раствора в течение 14 дней) установлено, что он способствует регрессу неврологических нарушений и нормализации ЭЭГ.

Проведенное в России многоцентровое рандомизированное исследование нейропротекторного препарата Цитофлавина показало его эффективность при применении в первые часы развития инсульта [16]. Цитофлавин — комплексный цитопротектор, содержащий янтарную кислоту, инозин, никотинамид и рибофлавин, — оказывает антигипоксическое и антиоксидантное действие, уменьшает продукцию свободных радикалов и восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты. В условиях ишемии Цитофлавин препятствует резкому снижению уровня АТФ, стимулирует активность аденилатциклазы, что позволяет осуществлять анаэробный метаболизм глюкозы без образования лактата. Препарат улучшает оксигенацию крови, ограничивает зону ишемического повреждения и стимулирует репаративные процессы [14, 16].

Важным направлением нейропротективной терапии является применение препаратов с нейротрофическими и нейромодулирующими свойствами. Поскольку нейротрофические полипептидные сциудинения не проникают через гематоэнцефалический барьер, их клиническое использование ограничено. В связи с этим большое внимание уделяется изучению свойств низкомолекулярных нейропептидов. Эти соединения свободно проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают эффективное многостороннее действие на ЦНС при очень малой концентрации в организме.

Особо важную роль в регуляции функций ЦНС играют эндогенные нейропептиды. Они существуют в организме всего несколько секунд, но длительность их действия может измеряться часами. Эндогенное образование нейропептида в ответ на какое-либо изменение внутренней среды приводит к высвобождению ряда других пептидов, для которых первый является индуктором. Если их совместное действие однонаправленно, оно будет суммированным и продолжительным. В результате первичные эффекты того или иного пептида могут развиваться во времени в виде цепных и каскадных процессов [1, 20].

Особенностью структуры нейропептидов является наличие нескольких лигандных групп, пред-

назначенных для разных клеточных рецепторов. Это одно из «молекулярных объяснений» присутствия им полифункциональности. Физиологическая активность нейропептидов во много раз превышает аналогичное действие непептидных соединений.

В клинической практике с 1994 г. успешно применяется препарат Семакс, представляющий собой гептапептид (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro). Он был разработан Институтом молекулярной генетики РАН и биологическим факультетом МГУ им. М.В. Ломоносова и является синтетическим аналогом фрагмента адреноректорного гормона (4–10). Семакс – первый российский ноотропный препарат неистощающего типа из группы нейропептидов, имеющий ряд важных преимуществ перед известными аналогами: полное отсутствие токсических и побочных влияний, гормональной активности, продолжительность действия, более чем в 24 раза превышающая таковую природного аналога, возможность интраназального применения с реальным проникновением в мозг. При интраназальном введении Семакс через 4 мин проникает через гематоэнцефалический барьер; период его полувыведения из организма несколько минут, а терапевтическое действие при однократном применении продолжается 20–24 ч. Пролонгирование действия связано с последовательным распадом препарата, при котором большая часть эффектов нейропептида сохраняется у его фрагментов Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro и His-Phe-Pro-Gly-Pro, также являющихся стабильными нейропептидами, самостоятельно модулирующими холинергическую нейротрансмиссию и генерацию оксида азота.

Полученные данные о потенциальных нейропротективных свойствах Семакса, внедрение в медицинскую практику его удобной формы для интраназального введения, отсутствие токсичности и значимых побочных эффектов создали предпосылки для проведения клинического исследования Семакса при инсульте. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в неврологической клинике Российского государственного медицинского университета, показали, что препарат хорошо переносится больными с ишемическим инсультом в каротидном бассейне и оказывает положительное действие на течение заболевания. Применение препарата в суточных дозах 12–18 мкг/кг в течение 5 дней приводило к достоверному снижению уровня 30-дневной летальности, улучшению клинического исхода и функционального восстановления больных с ишемическим инсультом исходно разной степени тяжести. Наиболее значимые эффекты Семакса проявлялись при его назначении в самый ранний период заболевания (первые 6 ч) [1, 18].

Клинико-иммунологический анализ показал иммуномодулирующую и нейротрофическую активность препарата: отмечалось повышение уровня противовоспалительных цитокинов, трофических факторов (интерлейкин-10, фактор некроза опухоли-альфа, трансформирующий фактор роста-бета<sub>1</sub>, нейротрофический фактор головного мозга, фактор роста нерва), антиапоптозного белка bcl-2, а также увеличение активности супероксиддисмутазы в цереброспинальной жидкости. Преимущественная глиальная направленность действия препарата объясняет особый механизм его влияния на ишемизированную область мозга: стимуляция глиоза с псевдорасширением зоны повреждения и профилактикой кистообразования, что сопровождается высокодостоверным улучшением функционального состояния больных [5, 18].

Одним из наиболее известных препаратов нейротрофического ряда является Церебролизин, представляющий собой белковый гидролизат вытяжки из головного мозга свиней, активное действие которого обусловлено фракцией низкомолекулярных пептидов. Защитные эффекты Церебролизина на ткань мозга включают оптимизирующее действие на энергетический метаболизм мозга и гомеостаз кальция, стимуляцию внутриклеточного синтеза белка, замедление процессов глутамат-кальциевого каскада и пероксидного окисления липидов. Применение Церебролизина при острой церебральной ишемии способствует лучшему выживанию нейронов в зоне ишемической полутени и торможению отсроченной гибели нейронов. Работы, проведенные в начале 90-х годов, показали высокую эффективность суточных доз Церебролизина, 10–20 мл при внутривенном капельном введении, на протяжении 7–10 дней с дальнейшим продолжением курса в виде внутримышечных инъекций по 5 мл/сут до 21-го дня заболевания. Результаты проведенного в Австрии мультицентрового испытания Церебролизина у больных в остром периоде ишемического инсульта в каротидном бассейне продемонстрировали преимущества более высоких суточных доз препарата (30–50 мл) по сравнению с дозами 10–20 мл. При использовании более высоких доз регистрировали более полный регресс неврологических симптомов к концу острого периода заболевания и достоверное улучшение функционального восстановления и навыков самообслуживания больных в отдаленном периоде инсульта [10].

Проведенное в 2003 г. в клинике НИИ инсульта рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало, что при-

менение Церебролизина у больных с ишемическим инсультом в каротидном бассейне в дозе 10 мл внутривенно и выше не только приводит к улучшению функционального восстановления больных, но и достоверно тормозит нарастание зоны инфаркта к 3-м суткам заболевания, а также нормализует ЭЭГ. Эти положительные эффекты значительно чаще регистрировались при использовании Церебролизина в дозе 50 мл/сут по сравнению с 10 мл/сут. Раннее назначение препарата (в первые 6 ч от развития инсульта) имело достоверные преимущества и приводило к более выраженному клиническому улучшению ( $p < 0,05$ ) [10].

С 1999 г. в клиническую практику внедрен высокоэффективный отечественный препарат Кортексин. Он выделен из коры большого мозга крупного рогатого скота и представляет собой сбалансированный комплекс нейропептидов, L-аминокислот, витаминов и микроэлементов. Молекулярная масса (в среднем 7 кД) компонентов, входящих в состав препарата, позволяет им проникать через гематоэнцефалический барьер [11].

Механизм действия Кортексина связан с его метаболической активностью: препарат регулирует соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот, уровень серотонина и дофамина, оказывает ГАМКергическое влияние, обладает антиоксидантной активностью и способностью восстанавливать биоэлектрическую активность головного мозга [8].

Проведенные многоцентровые исследования показали эффективность Кортексина при ишемическом и геморрагическом инсульте [11]. У пациентов, получавших препарат, отмечали значительный регресс неврологических симптомов, улучшение ЭЭГ и когнитивных показателей, начиная с 5-го дня лечения, более быстрое восстановление двигательных функций и возможность более раннего начала реабилитационных мероприятий.

Актовегин представляет собой депротенинизированный дериват, получаемый из крови молодых телят, содержащий низкомолекулярные пептиды (молекулярная масса менее 5 кД) и дериваты нуклеиновых кислот. Основной функцией препарата является активация обмена веществ путем повышения доставки и утилизации кислорода и глюкозы без прямого вазодилатирующего воздействия. Под влиянием препарата происходит усиление транспорта глюкозы, соответствующее 50% максимальному эффекту инсулина. При этом концентрация глюкозы в клетках головного мозга увеличивается на одну треть [22]. Данное инсулиноподобное действие является инсулинонезависимым [7, 13].

Еще одним аспектом эффекта Актовегина является увеличение кровотока в сером веществе головного мозга на 7,9% после однократного введения пациентам с острой и подострой церебральной ишемией [7]. Препарат способен также изменять реологические свойства крови: сразу после его внутривенного введения достоверно снижается суммарный индекс агрегации тромбоцитов и в 1,5 раза увеличивается время начала их агрегации.

Не остаются без внимания препараты, влияющие на энергетический метаболизм и окислительно-восстановительные процессы в нервной ткани. Установлено, что применение антигипоксантов (барбитуратов короткого действия, бензодиазепинов) целесообразно лишь при наиболее тяжелых формах ишемического инсульта, сопровождающихся неадекватной гиперактивацией энергетического метаболизма мозга, что клинически проявляется грубой общемозговой симптоматикой, признаками отека мозга, пароксизмальными вегетативно-трофическими нарушениями, а на ЭЭГ – показателями ирритации глубоких мезодиэнцефальных структур головного мозга.

При ограниченных корковых очагах ишемии, клинически проявляющихся расстройствами высших психических функций (прежде всего речевых) и умеренным двигательным дефицитом, эффективно назначение ноотропных препаратов (производных ГАМК), активирующих энергетический метаболизм и окислительно-восстановительные процессы в мозге. Изучение дозозависимой эффективности пирацетама показало, что оптимальные дозы препарата в первые 10–15 дней ишемического инсульта составляют 6–12 г/сут при внутривенном введении. Для достижения максимального клинического эффекта рекомендуется длительное применение препарата (с 15-го дня – прием внутрь в дозе 4,8 г/сут на протяжении 1–1,5 мес), учитывая отсроченное нейротрансмиттерное действие пирацетама, повышающее пластичность нервной ткани.

С первых дней заболевания, после формирования морфологических инфарктных изменений в веществе мозга, все большее значение приобретает **репаративная терапия**, направленная на улучшение пластичности здоровой ткани, окружающей инфаркт, активацию образования полисинаптических связей, увеличение плотности рецепторов. Вторичные нейропротекторы, обладающие трофическими и модуляторными свойствами, а также ноотропные средства (производные ГАМК), производные холина (холина альфосцерат), комбинированные препараты, улучшающие метаболизм в головном мозге и микроцир-

куляцию, усиливают регенеративно-репаративные процессы, способствуя восстановлению нарушенных функций.

Холина альфосцерат (альфа-глицерилфосфорилхолин) – соединение, содержащее 40% холина и превращающееся в организме в метаболически активную форму фосфорилхолин, способный проникать через гематоэнцефалический барьер и активировать биосинтез ацетилхолина в пресинаптических мембранах холинергических нейронов. Пилотные клинические исследования холина альфосцерата в остром периоде ишемического инсульта (внутривенное введение по 1 г/сут в течение 5 дней) выявили благоприятное влияние препарата на клиническую динамику, особенно на психическую деятельность больных, память, восстановление речевых функций [6].

Исследование эффективности отечественного средства карнитина в остром периоде ишемического инсульта в каротидном бассейне показало, что его введение в суточной дозе 7–15 мг/кг (1 мл препарата содержит 100 мг карнитина хлорида) на протяжении первых 7–10 дней заболевания существенно улучшает клиническое течение и исход инсульта. Препарат оказывает «пробуждающий» эффект у тяжело больных, ускоряет регресс очаговых неврологических симптомов и нарушений психических функций. Как и при исследованиях холина альфосцерата, положительное влияние карнитина проявлялось даже при позднем его назначении (со 2–3-го дня заболевания), что подтверждало не столько нейропротективное, сколько регенеративно-репаративное действие препарата. Наиболее полное восстановление нарушенных неврологических функций отмечалось при использовании карнитина в первые 24 ч после развития инсульта [18].

Анализ почти 30-летнего опыта применения винпоцетина показал, что препарат улучшает мозговую кровоток и микроциркуляцию, оказывая избирательное вазодилатирующее и антивазоконстрикторное действие на сосуды головного мозга, ингибируя агрегацию и адгезию форменных элементов крови, нормализуя деформируемость мембран эритроцитов. Наряду с этим, препарат способствует улучшению энергетического метаболизма, оптимизируя окислительно-восстановительные процессы, активизируя транспорт кислорода и глюкозы, а также их утилизацию в ткани головного мозга. Винпоцетин обладает антиоксидантными и антиэксцитотоксическими свойствами, нормализует ионный градиент клеточных мембран. При ишемическом инсульте эффективно назначение препарата в дозе 10–20 мг/сут внутривенно капельно (в 500 мл физио-

логического раствора) в течение 7–10 дней (в некоторых случаях до 21-го дня) с дальнейшим переводом больного на прием таблетированных форм препарата [2, 23].

Уже сегодня внедрение комбинированной нейропротекции позволило достоверно улучшить исход ишемического инсульта (снизить летальность и улучшить восстановление нарушенных неврологических функций). Поэтому необходимо дальнейшее развитие методов терапевтической и профилактической нейропротекции, что возможно лишь при условии тесного сотрудничества клиницистов с представителями базисных нейронаук и фундаментальных дисциплин. ■

### Список литературы

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2001. – 327 с.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта // Ж. неврол. психиатр.: Инсульт: приложение к журн. – 2002. – Вып. 5. – С. 3–16.
3. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. – М.: Изд-во института Биомедицинской химии РАН, 1995.
4. Евсеев В.Н. Клинико-электрофизиологические корреляции при антиоксидантной терапии. – Автореферат дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004.
5. Мясоедов Н.Ф., Скворцова В.И., Насонов Е.Л. и др. // Ж. неврол. психиатр. – 1999. – №5. – С. 15–19.
6. Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н. Ишемия мозга. Нейропротективная терапия. Дифференцированный подход. – СПб.: ВмедА, 2002. – 77 с.
7. Румянцева С.А. Актювегин в неврологии // Фарматека. – 2003. – №4 (67). – С. 35–41.
8. Рыжак Г.А., Малинин В.В., Платонова Т.Н. Кортиксин и регуляция функций головного мозга. – СПб.: Фолиант, 2003. – 208 с.
9. Скворцова В.И. Клинический и нейрофизиологический мониторинг, метаболическая терапия в остром периоде церебрального ишемического инсульта: Дис. ... докт. мед. наук. – М., 1993.
10. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Губский Л.В. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности Церебролизина для лечения острого ишемического инсульта // Ж. неврол. психиатр.: Инсульт: приложение к журн. – 2004. – 11 с.
11. Скоромец А.А. Кортиксин. – // TERRA MEDICA NOVA: приложение к журн. – 2004. – №1. – С. 1–24.
12. Федин А.И. Антиоксидантная терапия в комплексном лечении острой ишемии мозга / Тр. Всеросс. раб. совещ. неврологов России. – Орел, 2002.
13. Федин А.И., Румянцева С.А. Актювегин. От традиции к новому / Сб. научн. ст. – Алматы, 2000. – С. 15–20.

14. Федин А.И., Румянцева С.А., Кузнецов О.Р., Евсеев В.Н. Оценка эффективности терапии энергокорректором Цитофлавином в остром периоде ишемического инсульта // *Атмосфера: Нервные болезни.* – 2004. – №4. – С. 27–32.
15. Федин А.И., Румянцева С.А., Кузнецов О.Р., Евсеев В.Н. Результаты клинического изучения препарата Мексидол у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. – М.: Фармасофт. – 2000. – 13 с.
16. Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А. и др. Эффективность нейрометаболического протектора Цитофлавина при инфарктах мозга (многоцентровое рандомизированное исследование) // *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова.* – 2005. – №1. – С. 13–19.
17. Astrup J., Siesjo B. K., Symon L. // *Stroke.* – 1981. – V. 12. – P. 723–725.
18. Gusev E.I., Skvortsova V.I. *Brain Ischemia.* – New York, Boston, Dordrecht, London – Moscow: Kluwer Academic – Plenum Publishers, 2003. – 382 p.
19. Gusev E.I., Skvortsova V.I., Dambinova S.A. et al. // *Cerebrovasc Dis.* – 2000. – V. 10. – №1. – P. 49–60.
20. Gusev E.I., Skvortsova V.I., Raevsky K.S. et al. // *Eur J. Neurol.* – 1997. – V. 4. – №1. – P. 78–81.
21. Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke (IMAGES) Study Investigators // *Lancet.* – 2004. – № 363. – P. 439–445.
22. Kruger G., Quadbeck G. // *Arzneimittel-Forschung.* – 1972. – №22. – №.451–456.
23. Rischke R., Krieglstein J. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1990. – P. 527–532.
24. Saver J.L., Kidwell C., Eckstein M., Starkman S. // *Stroke.* – 2004. – V. 35. – P. 106–108.
25. Siesjo B.-K., Bengtsson F. // *J. Cerebr. Blood Flow Metab.* – 1989. – №9. – P. 127–140.