

[Back to issue](#)

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРЕНОСИМОСТИ, БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ЦЕРЕБРОЛИЗИНОМ® У БОЛЬНЫХ ПЕРВЫМ ПОЛУШАРНЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ

**Authors:** Мищенко Т.С. (г. Харьков), Дзяк Л.А. (г. Днепропетровск), Кузнецова С.М. (г. Киев), Смоланка В.И. (г. Ужгород), Шевага В.М. (г. Львов), Яворская В.А. (г. Харьков), Бондарь О.Б., Московко С.П., Желиба Л.Н. (г. Винница)

**Categories:** [Neurology](#)

[print version](#)

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРЕНОСИМОСТИ, БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ЦЕРЕБРОЛИЗИНОМ® В ДОЗЕ 20 МЛ ЕЖЕДНЕВНО (ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ) У БОЛЬНЫХ ПЕРВЫМ ПОЛУШАРНЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ: ОТКРЫТОЕ, ФАЗА IV, МУЛЬТИЦЕНТРОВОЕ НАЦИОНАЛЬНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ «СЛУЧАЙ — КОНТРОЛЬ»

Современная терапия острого периода ишемического инсульта (ИИ) базируется на парадигме феномена пенумбры — широкой зоны олигемии вокруг центрального очага инфаркта (с безусловной гибелью некоторой части вещества мозга). Зона пенумбры с 3–6-часовым окном выживания нервных элементов является ключевой мишенью терапевтических усилий, стратегии которых соответствуют формуле «время — мозг». Идеальной стратегией является ранняя и неотложная реканализация пострадавших сосудов (внутривенный или внутриартериальный тромболитический, эндоваскулярное удаление тромба или эмбола). Однако большая часть пациентов, в силу разных обстоятельств, попадает в специализированные медицинские учреждения в сроки, превышающие терапевтическое окно, и поэтому они не могут быть кандидатами для успешной и безопасной тромболитической терапии. Но в этом случае нельзя с абсолютной уверенностью утверждать, что необратимые ишемические процессы в ткани мозга уже завершились. Вероятно, они в той или иной мере продолжают, осложняясь процессами тканевого ацидоза, отека части мозга и т.п., что в совокупности поддерживает в какой-то степени существование критических зон сниженного кровотока, с риском расширения зоны инфаркта в ближайшей перспективе. Поэтому необходимо прилагать усилия для восстановления жизнедеятельности пострадавших в разной степени тканей мозга даже в сроки, превышающие терапевтическое окно, в периоды 12–24 и даже более часов [1].

Концепции таких терапевтических усилий различны: они направлены как на механизмы глутаматного каскада (эксайтотоксичности), так и на последующие механизмы апоптоза нейронов и глии. Важнейшим компонентом восстановления функции мозговой ткани является нейротрофическая активность. Собственно говоря, без нейротрофических факторов невозможно никакое восстановление — репарация отдельных элементов нервных клеток (сомы и волокон) и специфическое функциональное восстановление за счет возобновления связей между элементами, установления новых связей и т.п. В экспериментальных условиях добавление природных нейротрофических факторов либо в очаг повреждения (*in vivo*), либо в культуру нервной ткани демонстрирует сильную активацию репаративных процессов широкого спектра. Однако эти природные нейротрофические факторы (NGF — фактор роста нервов, BDNF — мозговые нейротрофические факторы, GDNF — глиальные нейротрофические факторы и другие) представляют собой просто гигантские молекулы, которые не проникают через гематоэнцефалический барьер и не могут обеспечить терапевтический эффект в клинических условиях. Из всего спектра существующих фармакологических средств действие, подобное нейротрофическому, продемонстрировал препарат Церебролизин®. На протяжении длительного времени он оставался популярным средством в комплексе медикаментозной восстановительной терапии при различных неврологических повреждениях, а в связи с появлением новых данных о его нейротрофической потенциальной активности интерес к нему значительно возрос [2–5].

На основании большого числа исследований Церебролизин® широко применяется при ведении пациентов с деменцией с целью улучшения качества жизни больного и его когнитивных функций [6]. Отдельные

неконтролируемые исследования в малых группах больных демонстрируют позитивные эффекты от применения Церебролизина® при ишемическом инсульте и в период реабилитации [7–9]. В то же время недостаточно доказательств эффективности Церебролизина®, основанных на результатах больших плацебо-контролируемых исследований при инсульте, хотя в них доказана безопасность использования Церебролизина® и отмечены положительные тенденции при терапии данным препаратом [10–12]. Эти результаты позволили в последних рекомендациях Американской академии неврологии по ведению больных с инсультом сделать предварительный вывод о «возможности применения Церебролизина® в остром периоде инсульта в связи с его безопасностью и возможностью улучшать исходы» [13].

Изложенное выше послужило мотивом для проведения настоящего исследования. Дополнительным мотивом стало неоднозначное отношение к применению препарата в остром периоде мозгового инсульта в Украине, которое исходит в основном из субъективного предпочтения или отрицания, а также возрастающее понимание того факта, что конечная оценка дефекта после перенесенного мозгового сосудистого эпизода должна включать измерение когнитивного дефицита (наряду с моторным и речевым дефектом, уровнем самообслуживания и т.п.). Нейротрофическое и нейропротективное действие препарата можно и нужно оценивать по расширенной шкале, включающей не только простые измерения (например, степень пареза), но и более сложные, комплексные оценки, относящиеся к общим способностям человека и качеству его жизни.

Группа авторов предприняла попытку объективного исследования безопасности, переносимости и эффективности применения Церебролизина® в комплексном лечении ишемического инсульта в остром периоде. На рабочем совещании участников (г. Ужгород, 2006) был обсужден и принят протокол (автор — С.П. Московко) мультицентрового открытого исследования со сравнением результатов с контрольной группой пациентов, сопоставимых по возрасту, полу и характеру мозгового процесса. Координатор исследования — профессор Т.С. Мищенко. Далее излагаются детали протокола, основные полученные результаты и их обсуждение.

Номер государственной регистрации исследования: 0106U002329.

**Протокол исследования.** Исследование относится к категории мультицентровых, открытых, IV фазы, рандомизированных национальных сравнительных («случай — контроль»).

**Цель исследования** — оценить переносимость, безопасность и эффективность терапии Церебролизином® в дозе 20 мл ежедневно (внутривенное введение) у больных первым полушарным ишемическим инсультом в остром периоде (1–10-е сутки заболевания).

**Задачи исследования:**

- Оценить переносимость и эффективность Церебролизина® в дозе 20 мл ежедневно (внутривенное введение).
- Оценить безопасность применения Церебролизина® в дозе 20 мл ежедневно (внутривенное введение).

— Оценить динамику когнитивных функций в отдаленном периоде (на 3-й и 6-й месяц после перенесенного инсульта).

**Критерии включения:**

1. Возраст 50–75 лет.
2. Первый полушарный ишемический инсульт, наличие следующих критериев:
  - фокальный ишемический неврологический дефицит;
  - длительность более 24 часов\* либо доказательства на КТ/МРТ, соответствующие мозговому инфаркту, независимо от длительности симптомов\*\*.
3. Результаты КТ/МРТ-исследования, исключающие внутричерепное кровоизлияние или любое иное неишемическое поражение мозга.
4. Нарушение сознания при включении в исследование (через 3 часа после поступления в инсультное отделение) в пределах 10–15 баллов по шкале комы Глазго.
5. Подписание информированного согласия на участие в исследовании пациентом или его родственниками.

**Критерии исключения:**

1. Повторный инсульт.

2. Геморрагический инсульт.
3. Транзиторная ишемическая атака.
4. Ишемический инсульт в вертебробазилярной системе.
5. Расстройство сознания при поступлении до уровня сопора или комы.
6. Наличие деменции до развития инсульта, необходимость постоянного ухода.
7. Плохо контролируемая артериальная гипертензия с уровнем артериального давления более 200/100 мм рт.ст. (в течение 3 часов наблюдения после поступления в инсультное отделение вероятный высокий риск трансформации инфаркта).
8. Острый инфаркт миокарда.
9. Застойная сердечная недостаточность ФК III, IV.
10. Дисфункция печени с превышением уровня печеночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы) более чем в 3 раза.
11. Почечная недостаточность, определяемая по содержанию креатинина в сыворотке > 132,6  $\mu\text{моль/л}$ .
12. Анамнестические сведения и клинические данные о любых онкологических заболеваниях в течение последних 5 лет.
13. Наличие судорожного синдрома в анамнезе или в структуре настоящего заболевания.
14. Участие в других клинических исследованиях.
15. Гиперчувствительность к Церебролизину\*.
16. Оценка по модифицированной шкале Ренкина > 4 баллов (тяжелая инвалидизация, пациент прикован к постели, с недержанием и требует постоянного ухода и внимания).
17. Известные тяжелые сопутствующие соматические состояния, которые предположительно самостоятельно могут вызывать повышенный риск смерти в период лечения инсульта или в период наблюдения за больным (по мнению исследователя).

**Таблица 1. Дизайн исследования**

Визит	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й
Период	1-е сут.	10-е сут.	28-е сут.	3 мес.	6 мес.
Информированное согласие	⊙				
Критерии включения/исключения	⊙				
ЭКГ	⊙				
КТ/МРТ головного мозга	⊙				
Основные показатели состояния организма (пульс, температура, дыхание, АД, вес, рост)	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Данные лабораторных исследований	⊙	⊙			
Шкала комы Глазго	⊙				
Модифицированная шкала Ренкина	⊙	⊙	⊙		
Шкала инсульта Национального института здоровья	⊙	⊙	⊙		
Индекс повседневной активности (индекс Бартел)			⊙	⊙	⊙
Мини-исследование умственного состояния			⊙	⊙	⊙
Опросник депрессии Бека			⊙	⊙	⊙
Лечение Церебролизином*					
Сопутствующая терапия					
Побочные реакции					
Сосудистые события*					
Смертность					

**Примечание:** \* – инсульт, инфаркт миокарда, заболевание артерий и вен нижних конечностей, сосудистые причины смерти.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая оценка эффективности Церебролизина® производилась по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS) и по шкале Ренкина (Rankin Scale) при поступлении (визит 1), на 10-е сутки (визит 2), 28-е сутки (визит 3) инсульта.

Степень функционального восстановления определялась по индексу Бартел (Barthel Index) на 28-е сутки (визит 3), 3-й мес. (визит 4) и 6-й мес. (визит 5) инсульта. Состояние когнитивных функций определялось на основании данных мини-исследования умственного состояния (MMSE), а также опросника депрессии Бека на 28-е сутки (визит 3), на 3-й мес. (визит 4), 6-мес. (визит 5).

### ***СХЕМА НАЗНАЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА***

Церебролизин® в суточной дозе 20 мл назначался в первые 24 часа от начала инсульта в течение 10 дней.

Препарат разводился в 100 мл физиологического раствора и вводился внутривенно капельно в течение 30 минут.

Раствор Церебролизина® вводился в день его приготовления. Инфузии Церебролизина® проводились ежедневно, приблизительно в одно и то же время суток у данного больного.

### ***СОПУТСТВУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ И ЗАПРЕЩЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ***

Исследователи подписали согласие, что проводимая в их центрах стандартная терапия больных ишемическим инсультом как в основной, так и в контрольной группе не противоречит существующим Европейскому, Американскому (перевод под ред. проф. В. А. Яворской) консенсусам и национальным методическим рекомендациям «Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострими порушеннями мозкового кровообігу».

Во время острой фазы (1–10-й день) исследования запрещено применение указанных ниже ноотропов и нейропротекторов: актовегин, винпоцетин, глиатилин, инстенон, кавинтон, кортексин, лувцетам, милдронат, ноотропил, ноотобрил, пирацетам, прамистар, семакс, солкосерил, стугерон, тиоцетам, циннаризин, цебрилизин, цереброкурин, церебрумкомполитум, церебролизат, фезам, фитоцеребролизин, энцефабол или других препаратов, содержащих следующие субстанции: пирацетам, винпоцетин, милдронат, пиритинол, прамирацетам, циннаризин, глицин.

Исключался также прием антидепрессантов до 3-го мес. исследования.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в исследовании приняло участие 165 пациентов с первым полушарным ишемическим инсультом. 87 пациентов были рандомизированы в группу, принимавшую Церебролизин®, 78 — в контрольную.

Распределение больных по срокам поступления в стационар (от момента начала симптомов инсульта) показано в табл. 2.

Локализация ИИ и подтипы инсульта (по критериям TOAST) представлены в табл. 2 и 3.

**Таблица 2. Сроки госпитализации больных ИИ**

Период	Группа Церебролизина®		Контрольная группа	
	N	%	N	%
До 3 часов	14	16,1	13	16,7
3–6 часов	30	34,5	29	37,2
6–12 часов	14	16,1	16	20,5
12–24 часа	21	24,1	16	20,5
Спустя 24 часа	8	9,2	4	5,1
Всего	87	100	78	100

**Таблица 3. Локализация ишемического инсульта**

Локализация	Группа Церебролизина®		Контрольная группа	
	N	%	N	%
Левополушарная	56	64,4	39	50
Правополушарная	30	34,5	39	50
Двусторонняя	1	1,1	–	–

**Таблица 4. Подтипы ишемического инсульта**

Подтип ИИ	Группа Церебролизина®		Контрольная группа	
	N	%	N	%
Атеротромботический	49	56,3	54	69,2
Кардиоэмболический	15	17,2	8	10,3
Лакунарный	5	5,8	13	16,7
Редкие установленные причины	–	–	–	–
Криптогенный	18	20,7	3	3,8

По срокам госпитализации две исследуемые группы оказались практически одинаковыми. По локализации ИИ в группе Церебролизина® оказалось больше больных с левополушарным очагом, что свидетельствует о вероятно большей тяжести неврологического дефекта (за счет речевых расстройств).

Аналогично, по распределению подтипов инсульта в группе, получавшей Церебролизин®, несколько более выражена предполагаемая тяжесть дефекта выглядит.

Эту тенденцию можно проследить и по динамике оценки по шкалам NIHSS и Ренкина (табл. 5 и 6). В целом группы можно считать равномерными по распределению исходных показателей.

**Таблица 5. Оценка по шкале NIHSS при поступлении в стационар**

Балл	Группа Церебролизина®		Контрольная группа	
	N	%	N	%
0–8	19	21,8	20	25,6
9–12	37	42,6	31	39,7
> 12	31	35,6	27	34,7

**Таблица 6. Оценка по шкале Ренкина при поступлении**

Балл	Группа Церебролизина®		Контрольная группа	
	N	%	N	%
1	4	4,6	3	3,8
2	10	11,5	8	10,3
3	32	36,8	21	26,9
4	41	47,1	46	59

Динамика оценки неврологического дефицита на 10-й и 28-й день (при госпитализации или после выписки больных) представлена в табл. 7 и 8.

Таблица 7. Динамика оценки по шкале NIHSS в течение первых 10 дней ИИ

Балл	Группа Церебролизина*				Контрольная группа			
	При поступлении		10-й день		При поступлении		10-й день, n = 77	
	N	%	N	%	N	%	N	%
0–8	19	21,8	61	70,1	20	25,6	39*	50
9–12	37	42,6	17	19,5	31	39,7	25**	32,1
> 12	31	35,6	9	10,4	27	34,7	13	17,9

Примечания: \* – различия между группами достоверны,  $p = 0,01$  (двусторонний критерий); \*\* – различия между группами достоверны ( $p = 0,04$ ) при использовании одностороннего критерия и недостоверны ( $p = 0,06$ ) при использовании двустороннего.

Таблица 8. Динамика оценки по шкале NIHSS на 28-й день заболевания

Балл	Группа Церебролизина*				Контрольная группа			
	При поступлении		28-й день		При поступлении		28-й день, n = 75	
	N	%	N	%	N	%	N	%
0–8	19	21,8	68	78,2	20	25,6	52	69,3
9–12	37	42,6	11	12,6	31	39,7	15	20
> 12	31	35,6	8	9,2	27	34,7	8	10,7

В первые 10 дней лечения (срок введения Церебролизина\*) произошли более существенные изменения при применении исследуемого препарата: доля больных с минимальным неврологическим дефицитом достоверно преобладала в этой группе. При оценках на 28-й день сохраняется та же тенденция (хотя и статистически недостоверная).

Интересна динамика оценки по шкале NIHSS на 28-й день заболевания (степень восстановления неврологического дефицита) и средней оценки степени пареза руки (табл. 9 и 10).

Таблица 9. Динамика изменений оценок по шкале NIHSS за 28 дней лечения

Динамика	Группа Церебролизина* (n = 87)		Контрольная группа (n = 75)	
	N	%	N	%
Без изменений	1	1,1	–	–
Ухудшение	2	2,2	2	2,7
1–5 баллов	41	47,1	57	76
6–10 баллов	35	40,2	16	21,3
> 10 баллов	8	9,2	–	–

Таблица 10. Динамика оценки пареза руки по шкале NIHSS (0–3 балла)

Период	Группа Церебролизина* (n = 87)	Контрольная группа (n = 75)
При поступлении	2,13 ± 1,00	2,26 ± 0,89
10-й день	1,38 ± 1,22 *	1,77 ± 1,04
28-й день	1,12 ± 1,19	1,36 ± 0,91

Примечание: \* – достоверное различие между группами,  $p = 0,0294$ .

Можно заметить, что в группе лечения Церебролизином\* больше пациентов со значительным регрессированием общего неврологического дефицита по сравнению с контрольной группой, в которой большая часть больных продемонстрировала умеренное улучшение (в пределах 1–5 баллов). И уже к 10-му дню средняя оценка степени пареза руки была достоверно лучше в группе больных, принимавших исследуемый препарат.

Очень важно оценить влияние специфической терапии на состояние речевых функций (афатических расстройств), которые оценивались в баллах по шкале NIHSS в динамике (табл. 11), также учитывалось количество больных без речевых нарушений в период лечения (при поступлении, 10-й и 28-й дни наблюдения) (табл. 12).

**Таблица 11. Динамика оценки афатических нарушений по шкале NIHSS (0-й – 10-й – 28-й дни) в группе лечения Церебролизином® и в контрольной группе**

Балл	Группа Церебролизина®			Контрольная группа		
	При поступлении	10-й день	28-й день	При поступлении	10-й день	28-й день*
0	44	62	66	49	52	57
1	24	19	20	18	20	17
2	14	4	1	10	3	1
3	5	2	–	1	2	–

Примечание: \* – афатические нарушения не оценивались у 3 больных в связи с их смертью.

**Таблица 12. Количество больных без афатических расстройств в динамике терапии**

Период	Группа Церебролизина®, %	Контрольная группа, %
При поступлении	50,6	62,8
10-й день	71,3 (p = 0,0067)	66,7 (НД)
28-й день	75,9 (p = 0,0007)	73,1 (НД)

Примечание: НД – недостоверно.

И к 10-му, и к 28-му дню лечения доля больных без афатических расстройств нарастала в обеих группах. Однако в группе лечения Церебролизином® прирост таких больных оказался статистически достоверным.

Оценка общего состояния больных в динамике лечения по шкале Ренкина представлена в табл. 13, а оценка общих способностей к самообслуживанию (индекс Бартел) — в табл. 14.

**Таблица 13. Динамика оценок по шкале Ренкина (средний балл)**

Период оценки	Группа Церебролизина®	Контрольная группа
При поступлении	3,26 ± 0,84	3,41 ± 0,83
10-й день	2,31 ± 1,37	2,77 ± 1,29
28-й день	2,07 ± 1,28	2,32 ± 1,19

**Таблица 14. Оценка функциональных возможностей больных на момент выписки (28-й день)**

Индекс Бартел, балл	Группа Церебролизина®		Контрольная группа*	
	N	%	N	%
80–100	52**	59,8	31	39,7
60–79	23	26,4	29	37,2
< 60	12	13,8	15	19,2

Примечания: \* – функциональные возможности не оценивались у 3 больных в связи с их смертью;

\*\* – достоверное различие между группами, p = 0,0108.

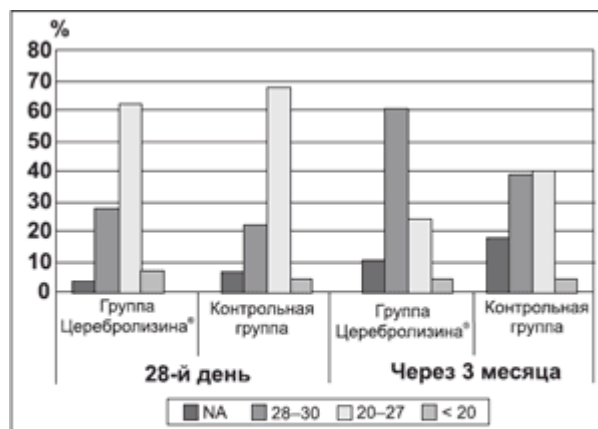
Заметна тенденция к более быстрому снижению средней оценки по шкале Ренкина в группе лечения Церебролизином® к концу активной терапии.

К моменту выписки достоверно более высокий процент больных, более способных к независимому самообслуживанию, отмечался в группе пациентов, принявших курс исследуемого препарата.

Наиболее интересными кажутся результаты отдаленных оценок. При выписке, через 3 и 6 месяцев у больных производилась оценка когнитивных способностей с помощью скрининговой шкалы MMSE. В табл. 15 представлена средняя оценка по группам больных, демонстрирующая умеренную тенденцию к восстановлению когнитивного статуса со временем. Однако эта тенденция более выражена (на достоверном уровне) у больных, получивших курс Церебролизина® в остром периоде болезни (1–10-й дни). На рис. 1 показано распределение больных по степени снижения когнитивных расстройств. Следует подчеркнуть, что приблизительно у 70 % больных в обеих группах отмечалось снижение когнитивных функций после острого периода ишемического инсульта.

**Таблица 15. Динамика средних оценок по шкале MMSE**

Период оценки	Группа Церебролизина®	Контрольная группа
При выписке	25,2 ± 4,7	24,8 ± 3,4
3-й месяц	26,8 ± 4,2 (p = 0,0402)	25,6 ± 3,1
6-й месяц	27,3 ± 3,8 (p = 0,0108)	26,0 ± 3,4



**Рисунок 1. Степень снижения когнитивных расстройств (по MMSE) на 28-й день после перенесенного ишемического инсульта и через 3 месяца наблюдения в группе, получавшей лечение Церебролизином®, и в контрольной группе**

Применение Церебролизина® в дозе 20 мл внутривенно капельно в остром периоде ишемического инсульта было безопасным: препарат хорошо переносился и не вызвал существенных побочных действий (подробный анализ течения инсульта в двух группах больных будет приведен в последующих публикациях, так же как и анализ динамики отдельных симптомов, проявлений инсульта, эмоционального состояния и пр.).

В целом впечатления от результатов проведенного исследования положительные. Следует принять во внимание, что клинические базы, на которых проводилось исследование, являются базами Фармкомитета, а исследователи достаточно квалифицированы для проведения подобных испытаний. Это сообщение является предварительным, и в дальнейшем будут проанализированы дополнительные данные (в том числе и по безопасности, течению инсульта и т.п.). Однако приведенные результаты позволяют сформулировать некоторые выводы.

## ВЫВОДЫ

1. Применение Церебролизина® в остром периоде ишемического инсульта является безопасным.
2. Дополнительная терапия Церебролизин® (в дозе 20 мл внутривенно в течение 10 дней) является эффективной: отмечается более быстрое и полное восстановление двигательных и речевых функций, общих функциональных возможностей больных.
3. Около 70 % больных после острого периода ишемического инсульта имеют существенные когнитивные проблемы, с риском развития деменции в будущем.
4. Лечение Церебролизин® в остром периоде мозгового инсульта демонстрирует положительные тенденции к восстановлению когнитивного статуса и, вероятно, может рассматриваться как предиктор снижения когнитивного расстройства в отдаленном периоде.

\* Длительность симптомов более 24 часов должна быть подтверждена позднее, в соответствующий период наблюдения за пациентом. [↑](#)

\*\* Пациенты с полушарным ишемическим инсультом, у которых наступила геморрагическая трансформация (по клиническим и данным КТ/МРТ), но состояние не ухудшилось значительно, не должны исключаться из исследования с целью изучения влияния препарата на событие и его безопасности в этом отношении. [↑](#)

### Bibliography

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001 — 328 с.
2. Richard Epstein. Human Molecular Biology, Molecular Basis of Health and Disease. — Cambridge: University Press, 2003. — 623 p.
3. Galustyan A.N., Krasnich L.M. Protective role of cerebrolysin-induced expression of metallothionein-1 and -2 in response to cerebral focal ischemia in rats // Cytokini. — 2005. — № 1. — P. 53-58.
4. Rockenstein E. et al. Effects of Cerebrolysin on neurogenesis in an APP transgenic model of Alzheimer's disease // Acta Neuropathol. — 2007. — Vol. 113 (3). — P. 265-275.
5. Chen H. et al. Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis // Neurobiol. Aging. — 2007. — Vol. 28 (8). — P. 1148-1162.



6. Wei Z.H., He Q.B. *Meta-analysis: the efficacy of nootropic agent Cerebrolysin in the treatment of Alzheimer's disease* // *J. Neurol. Transm.* — 2007. — Vol. 114 (5). — P. 629-634.
7. Gusev E.I., Skvortsova V.I. et al. *Cerebrolysin action on brain function in acute hemispheric ischemic stroke and in early convalescence: cliniconeurophysiological study* // *ZN Neuropatol. Psikiatr. Korsakow.* — 1994. — P. 9-13.
8. Barolin G.S., Koppi S. et al. *Old and new aspects of stroke treatment with emphasis on metabolically active medication and rehabilitative outcome* // *EuroRehab.* — 1996. — Vol. 3. — P. 135-143.
9. Volc D., Adler J. et al. *Therapeutic Effects of Cerebrolysin in Stroke Patients during Rehabilitation* // *EuroRehab.* — 1998. — Vol. 3-4. — P. 21-28.
10. Haffner Z., Gmeinbauer R. et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with Cerebrolysin in acute ischemic stroke* // *Cerebrovasc. Dis.* — 2001. — Vol. 11. — P. 4-76.
11. Ladurner G., Kalvach P. et al. *Neuroprotective treatment with Cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial* // *J. Neurol. Transmis.* — 2005. — Vol. 112 (3). — P. 415-428.
12. Skvortsova V.I., Stakhovskaia L.V. *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Cerebrolysin safety and efficacy in the treatment of acute ischemic stroke* // *ZH. Nevrol. Psikiatr. im. S.S. Korsakova.* — 2004. — Suppl. 11. — P. 51-55.
13. Harold P., Adams Jr, Gregory del Zoppo et al. *Guidelines for the Early Management of Adults with Ischemic Stroke* // *Stroke.* — 2007. — Vol. 38. — P. 1655-1711.