

# Семакс в профилактике прогрессирования и развития обострений у больных с дисциркуляторной энцефалопатией

**Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Е.И. Чуканова**

Кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета с циклом ФУВ,  
кафедра фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии Российского  
государственного медицинского университета, Москва.

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. № 2, 2005

---

Обследовали 187 пациентов с различными стадиями ДЭ. Диагноз ДЭ был поставлен на основании результатов неврологического и нейропсихологического исследований, данных ультразвуковой доплерографии, рео- и электроэнцефалографии, электрокардиографии, МРТ головного мозга, исследования глазного дна. Для оценки неврологического статуса и возможности последующей обработки данных применялись соответствующие шкалы. Цель исследования состояла в изучении клинической эффективности Семакса и его безопасности при лечении дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ). Установили, что клиническая эффективность – степень регресса неврологического дефицита и влияние на прогрессирование заболевания и возникновение осложнений в течении ДЭ. Лечение Семаксом больных с ДЭ приводит к значительному клиническому улучшению, способствует стабилизации прогрессирования заболевания, снижает риск возникновения инсультов и ТИА в течении заболевания. Препарат имеет незначительный процент возникновения побочных эффектов, хорошо переносится больными, в том числе и пациентами старших возрастных групп.

---

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) — один из наиболее частых клинических синдромов в неврологии. Наблюдаемое в мире старение населения и рост в его структуре доли лиц пожилого и старческого возраста, связанный с увеличением продолжительности жизни, предполагают дальнейшее распространение хронической недостаточности мозгового кровообращения [1, 5, 7, 14].

В ходе эпидемиологических исследований хорошо изучены факторы риска развития цереброваскулярной патологии [4, 8, 9, 13-15, 17, 20, 21, 27].

У больных старших возрастных групп, как правило, отмечается сочетание нескольких таких факторов, вклад каждого из которых довольно сложно оценить. Клинически ДЭ у этой категории пациентов характеризуется феноменологическим многообразием, обусловленным как патогенетическими особенностями сосудистого процесса, так и преимущественным поражением тех или иных структур головного мозга. Определенное значение имеет и высокая уязвимость головного мозга к ишемии ввиду инволюционных изменений [4, 12, 14]. Последние два десятилетия являются новым этапом в изучении цереброваскулярной патологии. Современные визуализирующие методы исследования позволяют точно оценивать наличие, распространенность и выраженность деструкции мозговой ткани. Полученные данные о биохимических изменениях в ишемизированной ткани способствовали разработке новых принципов лечения и профилактики цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) [3, 7-9, 16, 23, 26].

Во многих работах ишемический процесс рассматривается в качестве универсального механизма, включающего гипоксический каскад «кальциевой» гибели клеток. Окислительный стресс, сдвиги ионного баланса внутриклеточного кальция, активация протеаз, энергетический дефицит представляют цепь метаболических изменений, происходящих в ткани при ишемии. Предполагается ключевая роль процесса программированной гибели нейронов в регуляции клеточного гомеостаза зрелой мозговой ткани [3, 21-23, 25]. Еще больше оснований говорить о наличии нейронального апоптоза в случаях безинсультного течения церебрального сосудистого заболевания, кратковременной ишемии при ангиоспазме или тромбоэмболии, проявляющихся обратимым или ремиттирующим неврологическим дефицитом.

С целью предотвращения нейронального повреждения при ишемии используются препараты с так называемой нейропротективной активностью [14, 16, 19, 22, 26]. При всем многообразии непосредственных механизмов действия нейропротекторов в целом они улучшают окислительный метаболизм, уменьшают свободнорадикальное окисление, оказывают позитивное влияние на нейротрансмиттеры, улучшают гемодинамику. Теоретической базой для разработки мер нейропротективной терапии явились исследования М. Ginsberg и соавт. [18], В. Siesjo и соавт. [24]. Вопросы профилактической фармакологической защиты нервной ткани у больных с высоким риском ишемического инсульта вызывают все больший интерес исследователей. Протективная защита мозга при хронической недостаточности мозгового кровообращения должна иметь целью предотвращение развития нарушений церебрального метаболизма у больных с повышенным риском ишемии мозга, когда резервы церебральной гемодинамики и метаболизма ограничены, что может предотвратить тяжелое и необратимое повреждение нейронов [3, 13, 16, 26, 27]. Важным аспектом нейропротекции при ДЭ является дифференцированное применение нейропротективных препаратов с учетом преимущественной представленности тех или иных факторов, принимающих участие в развитии заболевания у конкретного больного. При этом необходимо понимать, что разные нейропротективные препараты, весьма отличающиеся химической структурой и механизмами влияния на ишемию мозга, могут оказывать избирательное влияние на различные структуры мозга (белое, серое вещество) и выраженность их эффекта зависит от механизма формирования морфологического дефекта [3-5, 26].

### **Цель исследования**

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния препарата Семакс на течение и прогрессирование ДЭ.

### **Задачи исследования**

Задачами работы были определение клинической дозозависимой эффективности препарата Семакс при разных стадиях хронической церебральной сосудистой недостаточности; определение отношения риска (ОР) возникновения ТИА и инсультов, а также ОР прогрессирования заболевания; разработка оптимальных схем лечения ДЭ у больных с различными стадиями заболевания.

Семакс – первый отечественный ноотропный препарат неистошающего типа из группы нейропептидов, который обладает рядом важных преимуществ перед известными аналогами: это отсутствие каких-либо токсических и побочных влияний, гормональной активности, увеличение продолжительности действия более чем в 24 раза по сравнению с природным аналогом, возможность интраназального введения, проникновение в мозг через 4 мин [3]. В экспериментах на животных, а также в клинических исследованиях установлено, что Семакс обладает ярко выраженным ноотропным эффектом, а также оказывает значимое антиоксидантное, антигипоксическое, ангиопротекторное и нейротрофическое действие [2, 3].

### **Материал и методы**

Под наблюдением находились 187 пациентов с ДЭ разных стадий, находившихся на амбулаторном лечении. Из них 135 (72,2%) больных имели безинсультное течение заболевания, тогда как 52 пациента (27,8%) перенесли ишемический инсульт полушарной локализации со сроком давности более года. Больные, перенесшие инсульт в анамнезе имели по шкале Рэнкина 3 балла и менее. Учитывался характер предшествующей терапии (антигипертензивная, антитромботическая, нейропротективная, применение контрацептивных препаратов и т.п.). При выявлении пациентов, принимавших нейропротекторы, обращали внимание на сроки окончания лечения ими.

Диагноз ДЭ был поставлен на основании результатов неврологической и нейропсихологической исследований, данных ультразвуковой доплерографии, рео- и электроэнцефалографии, электрокардиографии, МРТ головного мозга, исследования глазного дна и соответствовал действующей в нашей стране классификации Е.В. Шмидта [11]. Больным также проводилось исследование крови, включающее в себя показатели реограммы крови, спектра липидных нарушений, общий и биохимический анализ крови. Результаты фиксировались в формализованной истории болезни, где были отражены все данные инструментальных и лабораторных исследований.

С целью детальной оценки неврологического статуса и возможности последующей обработки данных применялись следующие шкалы: MFI-20 [10], MCA; FMA (Motor Club Assessment: Functional Movement Activities) [10], шкала Тиннетти (Functional Mobility Assessment in Elderly Patients) [5, 10], шкала тревоги Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory) [10], шкала Гамильтона (Hamilton Depression Rating Scale) [10], скрининг-оценка умственного состояния (Mini Mental State Examination – MMSE) [10], опросник «Восстановление локуса контроля» (Recovery Locus of Control) [10], модифицированная шкала Рэнкина, предназначенная для оценки функциональных последствий инсульта [10], псевдобульбарный и амиостатический синдромы оценивались по специально разработанным шкалам [6].

В исследование не включали пациентов, имеющих васкулиты различной этиологии, заболевания крови, онкологический анамнез, требующих проведения антикоагулянтной и тромболитической терапии, проведения оперативного лечения по поводу стенозов и окклюзий магистральных сосудов головы и шеи; а также пациентов с болезнью Альцгеймера и с ДЭ метаболического и токсического генеза.

Причинами ДЭ являлись артериальная гипертония у 44 (23,5%) больных, атеросклероз у 38 (20,3%), сочетание атеросклероза и артериальной гипертонии у 105 пациентов (56,2%). У 29 (15,5%) больных были выявлены нарушения ритма сердца, сочетавшиеся с тем или иным основным этиологическим фактором. I стадия ДЭ диагностирована у 32 (17,1%) пациентов, ДЭ II – у 65 (34,8%), ДЭ III – у 90 (48,1%).

Группа контроля, включавшая 118 пациентов, не принимавших Семакс, клинически была сопоставима с основной группой. Наблюдение продолжалось 1 год, осмотры проводились каждые 3 мес., при анализе данных обращалось внимание на характер течения заболевания – благоприятный (стабильный) или неблагоприятный (с острыми эпизодами дисгемии). Пациенты контрольной группы получали базовую терапию, которая была максимально унифицирована и включала постоянный прием аспирина (100 мг/сут), дипиридамола (50 мг/сут), энапа (10-20 мг/сут) и проведение двух курсов глицина в год (300-600 мг/сут). Пациенты основной группы, помимо этого, получали Семакс интраназально в дозах 6, 9 и 12 мг/сут. Курс лечения составлял 21 день. Контроль проводили каждые 2 недели в течение 2 месяцев после назначения препарата и в последующем на 3-й месяц наблюдения. В течение первого года больные получали четыре курса лечения Семаксом.

Ввиду разномасштабности и разнонаправленности используемых шкал для удобства изложения и восприятия материала, мы сочли удобным описывать динамику упомянутых показателей в терминах относительных изменений, говоря о проценте улучшения (либо ухудшения) соответствующего показателя по отношению к его исходному состоянию.

«Конечными точками» исследования были выбраны безопасность препарата, его клиническая эффективность – степень регресса неврологического дефицита и влияние на прогрессирование заболевания и возникновение осложнений в течении ДЭ.

## Результаты

Результаты анализа пациентов основной и контрольной групп (табл. 1 и 2), свидетельствовали об их сопоставимости по полу, возрасту, этиологии, тяжести течения заболевания и преимущественной локализации патологического процесса.

При проведении первого курса лечения у больных с ДЭ I, получавших Семакс в дозе 6 мг/сут, отмечено достоверное улучшение по показателям нейропсихологических шкал к 21-м суткам. К концу 3-й недели лечения астенические симптомы регрессировали на 72,8% (в том числе нарушения сна на 51,3%), представленность цефалгий уменьшилась на 86,3%, выраженность вестибулярных атаксий – на 38,7%. Снижение процента выявленных ранее положительных аксиальных рефлексов составило 57,2%. Достоверное влияние препарата на балльную оценку по шкалам тревоги Спилбергера и на мнестические функции прослеживалось уже с 7-х суток лечения. Статистически значимая динамика по шкале депрессии отмечалась к 14-м суткам лечения. Клинический эффект, выявленный к 21-м суткам, сохранялся в течение месяца после окончания приема препарата. При назначении Семакса в дозе 9 мг/сут прослеживалось более раннее и статистически более значимое влияние: к 14-м суткам лечения полностью регрессировали астенические симптомы, пред-

ставленность цефалгического синдрома снизилась на 91,2%. При этом балл по шкалам тревоги ( $9,6 \pm 2,5$ ) и депрессии ( $2,9 \pm 0,8$ ) свидетельствовал об отсутствии тревожно-фобических и депрессивных расстройств. Учитывая хороший клинический эффект Семакса в дозе 6 и 9 мг/сут, больным с ДЭ I препарат в дозе 12 мг/сут не назначали.

Данные о влиянии Семакса на клинические проявления у больных ДЭ I, II и III стадии в конце первого курса лечения представлены в таблицах. Как следует из табл. 3, Семакс оказывал достоверно значимое влияние на регресс астенических, амиостатических и псевдобульбарных нарушений, а также улучшал нейропсихологический статус пациентов. Однако у больных с ДЭ II и особенно III стадией при лечении Семаксом в дозе 6 мг/сут его клиническая эффективность была незначительной, что говорит о целесообразности назначения препарата таким пациентам в более высоких дозах.

Таблица 1.

**Клиническая характеристика больных с ДЭ I в сравнении с контролем I**

Параметр	Семакс		Контроль (n=21)	p
	6 мг/сут (n=16)	9 мг/сут (n=16)		
Пол: м/ж	6/10	7/9	9/12	>0,05
Средний возраст, годы	$51,3 \pm 5,8$	$50,4 \pm 6,1$	$52,8 \pm 6,5$	>0,05
Длительность течения ДЭ, годы	$4,5 \pm 2,1$	$4,8 \pm 1,8$	$4,4 \pm 2,9$	>0,05
Соотношение АГ / АТС / Сочетание АГ и АТС	6/2/8	7/2/7	9/4/8	>0,05
Соотношение кризового и бескризового течения ДЭ	10/6	11/5	13/8	>0,05

Примечание: здесь и в табл. 2: АГ – артериальная гипертензия, АТС – атеросклероз

Таблица 2.

**Клиническая характеристика больных с ДЭ II и ДЭ III, принимавших Семакс в сравнении с контролем**

Стадия	Показатель	Семакс, дозы			Контроль	p
		6 мг/сут	9 мг/сут	12 мг/сут		
ДЭ II	Число больных	20	22	23	39	
	Пол м/ж	8/12	10/12	10/13	17/22	>0,05
	Средний возраст, годы	$63,5 \pm 9,2$	$64,8 \pm 8,7$	$65,4 \pm 10,1$	$64,3 \pm 10,8$	>0,05
	Длительность ДЭ, годы	$10,4 \pm 5,3$	$11,1 \pm 4,9$	$10,8 \pm 5,1$	$11,5 \pm 5,6$	>0,05
	Этиология АГ / АТС / АГ и АТС	6/5/9	5/6/11	6/5/12	10/10/19	>0,05
	Соотношение САЭ / МИЭ / ЛСМ	13/7/-	14/6/2	13/9/1	12/15/2	>0,05
ДЭ III	Число больных	26	31	33	58	
	Пол м/ж	12/14	16/15	18/15	31/27	>0,05
	Средний возраст, годы	$67,9 \pm 9,1$	$69,3 \pm 10,2$	$68,5 \pm 9,6$	$66,1 \pm 9,9$	>0,05
	Длительность ДЭ, годы	$11,8 \pm 5,8$	$12,6 \pm 4,6$	$12,3 \pm 5,7$	$11,5 \pm 6,0$	>0,05
	Этиология АГ / АТС / АГ и АТС	5/5/16	4/6/21	5/7/21	11/13/34	>0,05
	Соотношение САЭ / МИЭ / ЛСМ	9/14/3	13/15/3	13/15/5	24/19/6	>0,05
	Соотношение без инсульта / инсульт в анамнезе	17/10	20/11	21/13	23/35	>0,05

Примечание: САЭ – субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия, МИЭ – мультиинфарктная энцефалопатия, ЛСМ – лакунарное состояние мозга.

Таблица 3.

**Влияние Семакса на клинические проявления у больных с ДЭ в конце первого курса лечения (относительные величины)**

Клинические синдромы	ДЭ I (n=32)		ДЭ II (n=65)			ДЭ III (n=90)		
	доза Семакса		доза Семакса			доза Семакса		
	6 мг	9 мг	6 мг	9 мг	12 мг	6 мг	9 мг	12 мг
Астенический синдром	43,4** (1,2)	51,9** (1,2)	16,2** (1,3)	43,4** (1,3)	54,4** (1,3)	13,4** (0,2)	34,3* (0,2)	41,1** (0,2)
Движение	–	–	5,0** (0,0)	6,3** (0,0)	6,8** (0,0)	0,8 (0,0)	1,7 (0,0)	2,6* (0,0)
Атаксия:								
вестибулярная	19,2** (0,9)	36,1** (0,9)	3,2* (0,4)	9,1** (0,4)	10,0** (0,4)	–	–	–

Мозжечковая	–	–	6,6**	8,8**	12,2**	3,2	4,0*	4,6*
			(0,0)	(0,0)	(0,0)	(0,0)	(0,0)	(0,0)
лобная			3,3*	4,4*	5,6*	2,0	2,7	3,1
			(0,0)	(0,0)	(0,0)	(0,0)	(0,0)	(0,0)
Псевдобульбарные нарушения:								
аксиальные	14,5**	21,4**	2,1	4,6*	5,5**	2,8	2,9	3,3
	(0,1)	(0,1)	(0,1)	(0,1)	(0,1)	(0,0)	(0,0)	(0,0)
наильственный смех и плач			1,2	2,0	2,8	0,0	0,5	1,2
			(0,0)	(0,0)	(0,0)	(0,0)	(0,0)	(0,0)
Амиостатические нарушения	–	–	5,3*	7,1**	8,8**	4,1*	5,8*	6,0*
			(0,2)	(0,2)	(0,2)	(0,0)	(0,0)	(0,0)
Нейропсихологические характеристики:								
балл по шкале тревоги	22,3**	30,4**	10,4*	18,8**	20,2**	3,4	6,7**	14,6**
	(0,7)	(0,7)	(0,9)	(0,9)	(0,9)	(0,1)	(0,1)	(0,1)
балл по шкале депрессии	8,7**	10,2**	3,7	5,2*	9,1*	0,6	4,6	6,3*
	(0,0)	(0,0)	(0,1)	(0,1)	(0,1)	(0,2)	(0,2)	(0,2)
балл по шкале мотивации	20,4*	27,1**	8,2**	11,9**	20,4**	4,4	6,8*	7,7**
	(1,3)	(1,3)	(1,0)	(1,0)	(1,0)	(0,4)	(0,4)	(0,4)
балл по шкале MMSE	14,1**	17,7**	9,4*	13,1**	16,9**	0,2	4,3*	5,4*
	(0,7)	(0,7)	(0,6)	(0,6)	(0,6)	(0,1)	(0,1)	(0,1)

Примечание: В скобках приведены проценты улучшения в группе контроля. \* — достоверность при ДИ 90%; \*\* — достоверность при ДИ 95%

Таблица 4.

**Течение и исходы ДЭ при приеме Семакса в разных дозах по сравнению с группами контроля, % наблюдений**

Группы наблюдения	Вариант течения ДЭ		Исход	
	стабильное	прогрессирующее	ТИА	инсульт
ДЭ I				
6 мг/сут	75,0*	25,0*	–**	–
9 мг/сут	81,2**	18,7**	–**	–
Контроль I	42,9	57,1	14,3	–
ДЭ II				
6 мг/сут	70,0*	30,0*	10,0	5,0*
9 мг/сут	72,7*	27,3*	9,1	9,1
12 мг/сут	73,9*	26,1*	8,7	–*
Контроль I	41,0	59,0	7,7	12,8
ДЭ III				
6 мг/сут	53,9	46,1	7,6	7,6
9 мг/сут	51,6	48,4	3,2**	6,4*
12 мг/сут	54,6*	45,4*	9,1	6,1*
Контроль I	36,2	64,6	13,7	15,5

Примечание: \* – достоверность при ДИ 90%, \*\* – достоверность при ДИ 95%

Длительность следового эффекта препарата составляла от 4 до 6 недель в зависимости от стадии ДЭ. Проведение повторных курсов лечения Семаксом оказывало аналогичное влияние на динамику неврологических синдромов ДЭ. Потенцирования действия Семакса при проведении повторных курсов не обнаружено.

Динамика течения ДЭ и возникновение ТИА и инсультов у больных с различными стадиями ДЭ за год наблюдения по сравнению с контролем I и II представлена в табл. 4.

Из данных табл. 4 видно, что лечение Семаксом увеличивало процент случаев стабильного течения заболевания по сравнению с больными группы контроля (ДИ 90%); исключение составили пациенты с ДЭ III, получавшие препарат в дозе 6 и 9 мг/сут.

За год наблюдения у 187 больных основной группы инсульт развился у 9 пациентов, у пациентов с ДЭ I инсультов отмечено не было, как и у больных контрольной группы, а у больных с ДЭ II и III выявлено снижение процента возникновения инсульта по сравнению с группой контроля.

Результаты проведенного исследования подтвердили безопасность Семакса при лечении пациентов с хронической недостаточностью кровообращения в исследуемых дозах и длительностью лечения в течение 3 недель. Побочные эффекты выявлены в 1,6% случаев, выражавшиеся в возникновении местных аллергических реакций у 3 больных. Влияния препарата на показатели уровня глюкозы в крови и показатели ЭЭГ у исследуемых пациентов отмечено не было. 149 больных (79,7%) дали оценку эффективности и переносимости лечения Семаксом как хорошую и отличную, а 38 (20,3%) как удовлетворительную.

Таким образом, лечение Семаксом больных с ДЭ приводит к значительному клиническому улучшению, способствует стабилизации прогрессирования заболевания, снижает риск возникновения инсультов и ТИА в течении заболевания. У пациентов с ДЭ II и III стадий целесообразно назначение препарата в дозах 9 и 12 мг/сут., поскольку меньшие дозы оказывают менее достоверный клинический эффект. Препарат имеет незначительный процент возникновения побочных эффектов, хорошо переносится больными, в том числе и пациентами старших возрастных групп.

#### Литература.

1. Виленский Б.С. Инсульт. Ст-Петербург: МИА 1995.
2. Волков А.В. и др. Результаты применения регуляторных пептидов при реанимации после остановки сердца в эксперименте. В кн.: Терминальные состояния и постреанимационная патология организма: патофизиология, клиника, профилактика и лечение. М: Ин-т общей реаниматологии РАМН 1992; 69-76.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М: Медицина 2001; 249-251.
4. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р. Лечение и профилактика ишемического инсульта – достижения и перспективы Орел 2002; 13-16.
5. Дамулин И.В. Хроническая сосудистая мозговая недостаточность у пожилых. Всероссийский съезд неврологов, 7-й: Тезисы докладов. Нижний Новгород 1995; 213.
6. Левин О.С. Клинико-магнитно-резонансно-томографическое исследование дисциркуляторной энцефалопатии с когнитивными нарушениями: Дис. ... канд. мед. наук. М 1996; 42-44.
7. Оганов Р.Г. Факторы риска и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Качество жизни 2003; 2: 10-15.
8. Преображенский Д. В. и др. Первичная профилактика церебрального инсульта. Часть I. Журн. неврол. и психиат. 2002; 6: 19—23.
9. Фритас Г.Р., Богуславский Дж. Первичная профилактика инсульта. Журн. неврол. и психиат. (Приложение «Инсульт») 2001; 7-21.
10. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. Под ред. А.Н. Беловой, О.Н. Щепетовой.
11. Шмидт Е.В., Максудов Г.А. Классификации сосудистых заболеваний головного и спинного мозга. Журн. невропатол. и психиат. 1971; 71: 3-11.
12. Argentine C., Prencipe M. The Burden of stroke: a need for prevention. In: Prevention of Ischemic Stroke. Eds. C. Fieschi, M.Fischer. London: Martin Dunitz 2000; 1-5.
13. Bogousslavsky J. On behalf of the European Stroke Initiative. Stroke prevention by the practitioner. Cerebrovasc Dis 1999; 9: Suppl 4: 1-68.
14. Brunner L.L., Kanier D.S., Manson J.E. Primary prevention of stroke. N Engl J Med 1995; 333: 1392-1400.
15. Chalmers J., MacMahon S., Anderson C. et al. Clinician's manual on blood pressure and stroke prevention. London 2000.
16. De Keyser J., Sulter G., Luiten G. Clinical Trials with neuroprotective drugs in acute ischemic stroke: are we Doing the right thing? Trends Neurosc 1999; 22: 535-540.
17. Desmond D., Tatemichi T., Paik M., Stern Y. Risk factors for cerebro-vascular disease as correlates of cognitive function in a stroke-free cohort. Arch Nevrol 1993, 50 162-166
18. Ginsburg M.D., Yao H., Markgraf C.G. et. al. Microcirculatory Stasis in the Brain. Amsterdam 1993, 249-259.
19. Lees K.R., Asplund K., Carolei A. et. al. Glycine antagonist / gavestinel in neuroprotection GAIN International in patients with acute stroke, a randomized controlled trial Lancet 2000; 355: 1949-1954.
20. Sans S., Kesteloot H., Kromhout D. et. al. The burden of cardiovascular disease mortality in Europe. Eur Heart J 1997; 18: 1231-1248.
21. Sacco R.L. Risk factors and outcomes for ischemic stroke. Neurology 1995; 45: Suppl 1: 10-14.
22. Sacco R.L., DeRossa J.T., Haley Ec. Jr. et al. Glycine antagonist in neuroprotection for patients with acute stroke. GAIN Americans: randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 1760-1761.
23. Scatton B., Carter C., Benevaides J., Giroux C. N-methyl-aspartate receptor antagonists, a novel therapeutic prospective for treatment of ischemic brain injury. Cerebrovasc Dis 1991; 1: 121-135.
24. Siesjo B.K., Katsura K.I., Kristian T. et .al. In. Mechanisms of secondary brain damage in cerebral ischemia and trauma. New York 1996; 8-14.
25. Tool J. Cerebrovascular Disease. 5-th ed. NY 1995
26. Plum F. Neuroprotection in acute ischemic stroke. JAMA 2001; 285: 1-4.
27. Warlow C.P. Epidemiology of stroke. Lancet 1998; 352: Suppl 11: 1-4