

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Х.Я. Умарова¹, А.Ю. Казаков², А.В. Чугунов², М.М. Макеева³

¹Медицинский факультет ФГБОУ ВПО «Чеченский государственный университет», Грозный;

²ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва;

³ГБУЗ «Городская поликлиника № 3», Орел

Контакты: Хади Ясуевна Умарова khadi700@mail.ru

Острая и хроническая ишемия головного мозга сопровождаются сложной перестройкой метаболизма нейронов. Способность клеток к выживанию в значительной степени определяется наличием энергетических субстратов, кислорода, синтезом нейротрансмиттеров и некоторыми другими факторами. Повышение сохранности нервной ткани в условиях ишемии, возможность восстановления нарушенных функций могут достигаться применением препаратов нейропротекторного и нейротрофического действия. Эффективность нейрометаболической терапии рассматривается на примере препаратов Цераксон и Актовегин. Подчеркивается, что достижение эффективности их применения возможно при обязательном одновременном использовании широкого спектра немедикаментозных способов лечения.

Ключевые слова: ишемический инсульт, хроническая ишемия головного мозга, нейропротекция, цитиколин, Актовегин

CEREBROVASCULAR DISEASES: THE POSSIBILITIES AND EFFICIENCY OF METABOLIC THERAPY

Kh. Ya. Umarova¹, A. Yu. Kazakov², A. V. Chugunov², M. M. Makeeva³

¹Medical Faculty, Chechen State University, Grozny;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

³City Polyclinic Three, Orel

Acute and chronic brain ischemia is accompanied by complex metabolic rearrangements in the neurons. The ability of the cells to survive is largely determined by the presence of energy substrates and oxygen, the synthesis of neurotransmitters, and some other factors. The increased persistence of nerve tissue in ischemia and chances of recovering the impaired function can be achieved by the use of neuroprotective and neurotrophic agents. The efficiency of neurometabolic therapy is considered using Ceraxon and Actovegin as an example. It is emphasized that the efficiency of their administration can be achieved by the mandatory concurrent use of a wide range of nondrug treatments.

Key words: ischemic stroke, chronic brain ischemia, neuroprotection, citicoline, Actovegin

Введение

Острые и хронические цереброваскулярные расстройства на протяжении многих десятилетий были и в настоящее время остаются ведущей причиной летальности и стойкой инвалидизации. При этом одним из самых грозных заболеваний является острый мозговой инсульт, развитие которого тесным образом ассоциировано с высокой летальностью и инвалидизацией. Учитывая тенденцию к старению населения, которая регистрируется во многих странах Европейского сообщества и Северной Америки, имеются основания ожидать рост числа пациентов с расстройствами мозгового кровообращения.

Применение нейропротекторных препаратов при мозговом инсульте

Современная тактика ведения больных с острым инсультом подразумевает комплекс лечебных меро-

приятий, характер которых определяется типом инсульта (ишемический, геморрагический), а также мер первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из важных лечебных направлений является применение нейропротекторов. Задача использования таких препаратов — обеспечение сохранности мозговой ткани в условиях тяжелого повреждающего воздействия ишемии и гипоксии [1]. Кроме того, необходимо проведение полноценного комплекса реабилитационных мероприятий, направленных на достижение независимости пациента от посторонней помощи в быту, снижение степени постинсультной инвалидизации, повышение качества жизни. Кардинальным направлением решения этой проблемы является стимуляция нейропластичности — мощного комплекса компенсаторных механизмов, способного в значительной

степени восполнить имеющийся неврологический дефицит [2].

Важным требованием, предъявляемым к нейропротекторным препаратам, является возможность их применения вне зависимости от характера развившегося инсульта. Как правило, при оказании экстренной медицинской помощи на догоспитальном этапе отсутствуют условия для проведения инструментальной диагностики характера инсульта, а позднее начало лечения связано со значительным ухудшением прогноза заболевания и его более тяжелым исходом. В настоящее время в качестве нейропротекторов широко применяются препараты, обладающие свойствами антиоксидантов, антигипоксантов, способные ограничивать повреждающие эффекты эксайтотоксичности, восполняющие дефицит нейротрансмиттеров и некоторых ключевых элементов клеточных мембран [1, 3].

Результаты применения цитиколина и Актовегина в экспериментальных исследованиях

На сегодняшний день закончено значительное число клинических исследований, посвященных возможности применения препаратов из группы нейропротекторов у пациентов с острыми и хроническими расстройствами мозгового кровообращения. Некоторые из них продемонстрировали существенный положительный эффект, что дает основания рассматривать данное терапевтическое направление в качестве перспективного. Одним из хорошо зарекомендовавших себя препаратов, обладающих нейропротекторным действием, является Цераксон (цитиколин). Цитиколин представляет собой цитидин-5-дифосфохолин — нуклеотид, который в естественных условиях содержится во всех клетках организма и играет важную роль в синтезе фосфатидилхолина — важного структурного элемента клеточных мембран. Кроме того, он может являться предшественником ацетилхолина — важнейшего нейротрансмиттера в центральной нервной системе, непосредственным образом принимающего участие в реализации когнитивных функций. В плазме крови цитиколин быстро трансформируется в холин и цитидин, который после ряда химических реакций превращается в нейронах мозга в цитидинтрифосфат [4]. Как после энтерального, так и после парентерального введения цитиколин быстро проникает в ткани и активно включается в метаболизм, широко распространяясь в коре больших полушарий, белом веществе, подкорковых ядрах, мозжечке, становясь частью структурных фосфолипидов цитоплазматических и митохондриальных мембран [5].

В экспериментальных условиях продемонстрирована способность Цераксона обеспечивать сохранность клеточных мембран в условиях ишемии, доказано его участие в организации репаративных процессов, протекающих в головном мозге [6]. Предполагается, что клинические эффекты препарата в условиях церебраль-

ной ишемии в значительной степени связаны с его антиоксидантными свойствами [7]. Цитиколин в условиях острой гипоксии и ишемии мозга стабилизирует концентрации дофамина и норадреналина, ослабляя гемодинамические эффекты, обусловленные указанными патогенными факторами, оказывает выраженное нейрометаболическое действие, улучшая состояние энергетического обмена клеток головного мозга. В разнообразных экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что цитиколин препятствует деградации клеточных мембран во время ишемии мозга, увеличивает синтез структурных фосфолипидов, тем самым оказывая свое нейропротекторное действие [8]. Получены данные о положительном влиянии препарата на состояние энергетического обмена нейронов, предупреждение повреждающего действия возбуждающих нейротрансмиттеров, поддержание целостности гематоэнцефалического барьера, а также торможение процессов апоптоза [9]. Важно также, что в условиях экспериментальных исследований показано нейропротекторное действие Цераксона не только при острой церебральной ишемии, но и при травматическом поражении головного мозга, различных нейродегенеративных патологических состояниях [10].

Учитывая многообразие фармакологических эффектов Цераксона, были предприняты попытки в экспериментальных условиях изучить возможность его применения при острой ишемии головного мозга. Так, в результате одного из проведенных экспериментальных исследований было установлено, что цитиколин, вводимый по 100 или 300 мг/кг массы тела интраперитонеально, оказывал нейропротекторное действие у животных после моделирования острого ишемического инсульта [11]. Препарат вводился непосредственно после возникновения острой ишемии, лечение продолжалось 7 сут. Не было выявлено значимого лекарственного взаимодействия, которое могло бы повлиять на итоговые результаты терапии. По мнению авторов цитируемого исследования, положительный клинический эффект от проведенного лечения был обусловлен нормализацией выработки каспазы-3 и белков теплового шока (в частности, Hsp70), экспрессия которых повышена в условиях острой ишемии.

В 2012 г. был проведен метаанализ значительного числа опубликованных результатов экспериментальных исследований эффективности Цераксона при острой ишемии головного мозга [12]. Из 64 исследований, удовлетворяющих поставленным задачам, были отобраны 14 работ (всего в них было включено 522 животных), в которых был четко описан механизм формирования ишемии (окклюзия артериального сосуда) и имелись сопоставимые критерии оценки объема области инфаркта и выраженности очагового неврологического дефицита. Результаты метаанализа свидетельствуют о том, что применение Цераксона сопровождается уменьшением зоны инфаркта на

27,8 (19,9; 35,6) % ($p < 0,001$). Примечательно, что более выраженный нейропротекторный эффект Цераксона имел место при проксимальной, но не дистальной окклюзии средней мозговой артерии. В 4 исследованиях, включавших 176 животных, помимо уменьшения зоны инфаркта, также отмечено улучшение восстановления неврологических функций на 20,2 (6,8; 33,7) % ($p = 0,015$). По мнению авторов метаанализа, обнадеживающие результаты доклинических исследований являются веским аргументом для проведения спланированных контролируемых клинических исследований Цераксона при остром инсульте.

Значительный интерес представляют результаты экспериментального исследования эффективности применения цитиколина у лабораторных животных (крыс) в условиях гипоперфузионной ишемии головного мозга [13]. В соответствии с дизайном исследования препарат вводился непосредственно после двусторонней окклюзии внутренней сонной артерии или через 8 сут после нее. При немедленном введении препарата имело место увеличение числа выживших нейронов, преимущественно в белом веществе больших полушарий головного мозга, сохранивших свою нормальную структуру. При отсроченном введении препарата положительный эффект, определяемый на основании результатов морфологического исследования мозговой ткани, оказался менее выраженным. Вместе с тем вне зависимости от сроков начала терапии у всех животных наблюдалась большая сохранность когнитивных функций по сравнению с животными, получавшими плацебо. На основании полученных результатов авторы сделали вывод о том, что препарат может быть эффективным как при острой, так и при хронической ишемии головного мозга, причем сроки начала терапии влияют на ее эффективность в незначительной степени. Предполагается, что положительное воздействие цитиколина на когнитивные функции может быть связано не только с его мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием, но и с нормализацией синтеза нейротрансмиттеров (норадреналина, дофамина) в ткани головного мозга [14].

Другим препаратом, применение которого у больных с цереброваскулярными расстройствами вызывает значительный интерес, является Актовегин. Предполагается, что его назначение позволяет добиться сокращения сроков пребывания больных в стационаре, уменьшения выраженности неврологического дефицита, а также снижения вероятности развития постинсультной деменции. Актовегин является препаратом депротеинизированного деривата крови телят, который готовится посредством диализа и ультрафильтрации гомогената. Такая технология обеспечивает наличие в препарате только соединений с молекулярной массой не более 5000 Да и исключает риск переноса инфекционных, в частности вирусных, агентов. Кроме того, принятые в настоящее время производственные

технологии приготовления гемодиализата исключают наличие белковых и других компонентов, обладающих антигенными свойствами и вызывающих пирогенный эффект.

Основными фармакологическими эффектами Актовегина являются стимуляция утилизации головным мозгом кислорода, благодаря чему достигается повышение его устойчивости к гипоксии, а также активизация процессов нейропластичности. Актовегин повышает интенсивность энергетического обмена за счет усиления потребления глюкозы. Вследствие указанных химических реакций введение Актовегина способствует поддержанию достаточного для нормального функционирования уровня энергообеспечения клетки. Есть основания считать, что в указанных биохимических процессах ключевую роль играет способность компонентов Актовегина (в первую очередь — инозитолфосфат-олигосахаридов) активировать пируватдегидрогеназу — важнейший фермент аэробного гликолиза. Стимуляция энергетического метаболизма сопровождается повышением в тканях концентрации макроэргических фосфатов — аденозинтрифосфата, аденозиндифосфата, фосфокреатина. Кроме того, важными свойствами Актовегина являются стабилизация плазматических мембран нейронов, выраженный антиоксидантный эффект.

Результаты клинического применения Цераксона и Актовегина

Данные, полученные в ходе целого ряда клинических исследований эффективности Цераксона у больных с острым инсультом, а также с другими очаговыми поражениями головного мозга (в частности, травматическими), продемонстрировали существенный положительный результат применения препарата [15–17]. Отмечено, что на фоне лечения имело место более раннее восстановление сознания, уменьшение выраженности очагового неврологического дефицита, в частности двигательных и речевых нарушений. Кроме того, важно, что на фоне лечения нарастала приверженность больных к терапии, что облегчало проведение реабилитационных мероприятий.

Метаанализ серии из 4 исследований, проведенных в США, посвященных изучению эффективности перорального применения цитиколина у больных с острым ишемическим и геморрагическим инсультом, дал обнадеживающие результаты [18]. Авторы отметили, что раннее назначение препарата — на протяжении первых суток от момента дебюта заболевания — связано с более полным восстановлением нарушенных вследствие инсульта неврологических функций, что позволяет ожидать полного их восстановления к исходу 3 мес терапии. Кроме того, отмечены хорошая переносимость препарата, крайне низкая частота возникновения нежелательных побочных эффектов. Исходя из полученных результатов, авторы рекомендо-

ли применение препарата у больных с различными типами острого инсульта средней и тяжелой степени тяжести.

Изучение эффективности Цераксона у больных с острым инсультом осуществлялось и в Российской Федерации [19]. Так, было проведено открытое сравнительное проспективное исследование, включавшее 77 пациентов с острым инсультом, которые на догоспитальном этапе получали цитиколин по 4 мл (1000 мг) внутривенно медленно (в течение 5 мин) в 0,9 % растворе натрия хлорида (10 мл). Оказалось, что максимальная эффективность Цераксона наблюдалась при его введении в первые часы с момента развития инсульта. Положительный эффект его применения заключался в улучшении ориентации, расширении возможности самостоятельной ходьбы, регрессе афатических расстройств. Значительный положительный эффект позволил авторам исследования рекомендовать применение Цераксона в качестве раннего лечебного мероприятия у больных с острым инсультом.

Имеются данные об эффективности применении Цераксона у пожилых больных не только с острыми нарушениями мозгового кровообращения, но и с хроническими цереброваскулярными расстройствами [20]. Особенностью включенных в данное исследование пациентов была высокая частота полиморбидности — у них имелись артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и другие соматические заболевания. Авторы установили, что внутривенное введение препарата по 2000 мг в сутки на протяжении 5 или 10 дней сопровождалось уменьшением выраженности очагового неврологического дефицита (шкала NIHSS) и расширением возможности самообслуживания в быту (шкала Рэнкина). Кроме того, авторы исследования отметили целесообразность одновременного применения и других препаратов, способных оказывать положительное воздействие на состояние когнитивных функций. Особо следует отметить улучшение памяти при назначении цитиколина больным с когнитивными нарушениями сосудистого происхождения, а также при умеренной деменции смешанного генеза [21, 22]. Данные метаанализа, посвященного оценке результатов серии исследований эффективности цитиколина при различных когнитивных нарушениях, опубликованного в Кокрановской базе данных, однозначно свидетельствуют о том, что препарат оказывает положительный эффект — улучшает когнитивные функции, повышает степень независимости пациентов от постоянной помощи в быту [23].

На сегодняшний день закончено достаточное число исследований, в результате которых получены данные об улучшении когнитивных функций вслед-

ствие применения Актовегина у различных групп пациентов. Были получены положительные результаты применения Актовегина у пациентов с острым мозговым инсультом [24]. Включение Актовегина в схему лечения таких больных сопровождалось более ранним и полным восстановлением нарушенных неврологических функций, что позволило авторам рекомендовать препарат для широкого применения у пациентов с острым церебральным инсультом.

Имеются данные об эффективности применения Актовегина у больных с когнитивными нарушениями, обусловленными хронической ишемией головного мозга. Так, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности влияния препарата на состояние когнитивных функций у пожилых пациентов со снижением памяти, не достигающим степени деменции, позволило установить, что в результате лечения имело место достоверное по сравнению с плацебо улучшение памяти, внимания и некоторых показателей, характеризующих параметры умственной деятельности [25]. Указанный эффект Актовегина авторы отметили уже через 2 нед после начала лечения. Положительная динамика когнитивных функций подтверждалась результатами регистрации когнитивных вызванных потенциалов Р300 в виде нарастания мощности ответа с теменных отделов поверхности скальпа и уменьшения — с височных и лобных отделов.

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о целесообразности применения препаратов нейрометаболического (нейропротекторного, нейротрофического) действия у больных как с острыми, так и хроническими расстройствами мозгового кровообращения. Несомненно, что фармакологическая защита головного мозга от ишемии и гипоксии ни в коей мере не может быть противопоставлена мероприятиям по устранению или модификации факторов сердечно-сосудистого риска, осуществлению вторичной профилактики острых эпизодов церебральной ишемии. Это самостоятельные направления ведения пациента, в определенной степени дополняющие друг друга. Следует также отметить, что нейрометаболическая терапия должна проводиться в комплексе с широким применением методов нелекарственного лечения. Максимально активно и настойчиво проводимые занятия лечебной гимнастикой, кинезотерапия, коррекция нарушенных когнитивных функций способны уменьшить выраженность очагового неврологического и когнитивного дефицита, повысить уровень самообслуживания пациента, приводя в конечном итоге к повышению качества его жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
2. Гусев Е.И., Камчатнов П.Р. Пластичность нервной системы. Журн неврол и психиатр 2004;104(3):73–9.
3. Mir C., Clotet J., Aledo R. et al. CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons. *J Mol Neurosci* 2003;20(1):53–60.
4. Wurtman R., Regan M., Ulus I., Yu L. Effect of oral CDP-choline on plasma choline and uridine levels in humans. *Biochem Pharmacol* 2000;60(7):989–92.
5. Lopez-Coviella I., Agut J., Savci V. et al. Evidence that 5'-cytidinediphosphocholine can affect brain phospholipid composition by increasing choline and cytidine plasma levels. *J Neurochem* 1995;65(2):889–94.
6. Rao A., Hatcher J. Does CDP-choline modulate phospholipase activities after transient forebrain ischemia? *Brain Res* 2001;893(1–2):268–72.
7. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Citicoline mechanisms and clinical efficacy in cerebral ischemia. *J Neurosci Res* 2002;70(2):133–9.
8. Rao A.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. CDP-choline: neuroprotection in transient forebrain ischemia of gerbils. *J Neurosci Res* 1999;58(5):697–705.
9. Hurtado O., Moro M.A., Cardenas A. et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. *Neurobiol Dis* 2005;18(2):336–45.
10. Schuettauf F., Rejdak R., Thaler S. et al. Citicoline and lithium rescue retinal ganglion cells following partial optic nerve crush in the rat. *Exp Eye Res* 2006;83(5):1128–34.
11. Fiedorowicz M., Makarewicz D., Stańczak-Mrozek K., Grieb P. CDP-choline (citicoline) attenuates brain damage in a rat model of birth asphyxia. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2008;68(3):389–97.
12. Bustamante A., Giralt D., Garcia-Bonilla L. et al. Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: a meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial. *J Neurochem* 2012;123(2):217–25.
13. Lee H.J., Kang J.S., Kim Y.I. Citicoline protects against cognitive impairment in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *J Clin Neurol* 2009;5(1):33–8.
14. Secades J.J., Lorenzo J.L. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2006 update. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2006;28 Suppl B:1–56.
15. Zafonte R., Friedewald W.T., Lee S.M. et al. The citicoline brain injury treatment (COBRIT) trial: design and methods. *J Neurotrauma* 2009;26(12):2207–16.
16. Dávalos A., Castillo A., Álvarez-Sabín M. Oral Citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002;33(12):2850–7.
17. Clark W.M. Efficacy of citicoline as an acute stroke treatment. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(5):839–46.
18. Dávalos A., Alvarez-Sabín J., Castillo J. et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet* 2012;380(9839):349–57.
19. Мартынов М.Ю., Бойко А.Н., Камчатнов П.Р. и др. Нейропротективная терапия цитиколином (цераксон) у больных с ишемическим инсультом. Журн неврол и психиатр 2012;112 (3 часть 2):21–6.
20. Putignano S., Gareri P., Castagna A. et al. Retrospective and observational study to assess the efficacy of citicoline in elderly patients suffering from stupor related to complex geriatric syndrome. *Clin Interv Aging* 2012;7:113–8.
21. Alvarez-Sabín J., Roman G.C. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. *Stroke* 2011;42(1 Suppl):S40–3.
22. Hurtado O., Lizasoain I., Moro M.A. Neuroprotection and recovery: recent data at the bench on citicoline. *Stroke* 2011; 42(1 Suppl):S33–5.
23. Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD000269.
24. Derevyannykh E.A., Bel'skaya G.N., Knoll E.A. et al. Experience in the use of Actovegin in the treatment of patients with cognitive disorders in the acute period of stroke. *Neurosci Behav Physiol* 2008;38(8):873–5.
25. Anderer P., Saletu B., Semlitsch H.V., Pascual-Marqui R.D. Electrical sources of P300 event-related brain potentials revealed by low resolution electromagnetic tomography. 2. Effects of nootropic therapy in age-associated memory impairment. *Neuropsychobiology* 1998;37(1):28–35.



Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

Инновационный нейропротектор с доказанной эффективностью

- Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте¹
- Способствует восстановлению неврологических нарушений при инсульте и черепно-мозговых травмах²
- Улучшает когнитивную функцию³



Сокращенная информация по назначению: Цераксон (Cerahon). Регистрационный номер ЛСР–000089. МНН: цитиколин. Ампулы 4 мл по 500 мг или по 1000 мг, раствор для приема внутрь 30 мл (100 мг/мл). Показания к применению: острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии), восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, черепно-мозговая травма (ЧМТ), острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. **Противопоказания:** не следует назначать больным с выраженной ваготонией (преобладание тонуса парасимпатической части вегетативной нервной системы) и при гиперчувствительности к любому из компонентов препарата. В связи с отсутствием достаточных клинических данных не рекомендуется применять у детей до 18 лет. **Способ применения и дозы:** препарат назначают внутривенно и внутримышечно. Внутривенно препарат назначают в форме медленной внутривенной инъекции. Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ) — 1000 мг каждые 12 ч с первых суток постановки диагноза, длительность курса не менее 6 недель. Восстановительный период ишемического, геморрагического инсультов и ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга — по 500–2000 мг в день. Дозировка и длительность лечения — в зависимости от тяжести симптомов заболевания. **Побочное действие:** редко аллергические реакции, кратковременное изменение артериального давления. Полная информация по препарату и противопоказаниям содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Andersen M., Overgaard K., Meden P. et al. Stroke 1999; 30: 1464–1471.

2. Tazaki Y., Sakai F., Otomo E. et al. Stroke 1988; 19: 211–216.

3. Spiers P.A., Myers D., Hochanadel G.S. et al. Arch Neurol 1996; 53: 441–448.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Регистрационный номер ЛСР 000089–311210 для перорального раствора, ЛСР 002287/07–270910 для инъекционных форм ООО «Тakeda Фармасьютикалс»: РФ, 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1, Тел.: +7 (495) 933 5511, факс: +7(495) 502 1625, www.ceraxon.ru; www.nycomed.ru. Дата выпуска рекламы: апрель 2013.

