низма: возможности и перспективы. Cons Med 2009(прил. Неврология);1:35–40.

28. Grimaldi G., Manto M. Tremor. From pathogenesis to treatment. Morgan & Claypool, 2008.

29. Navan P., Findley L.J., Jeffs J.A.R. et al.

Double-blind, single-dose, cross-over study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on rest tremor and UPDRS part III in Parkinson's disease. Mov Dis 2003;18:176–80.

30. Pogarell O., Gasser T., van Hilten J.J. et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomized, double blind, placebo controlled multicentre study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72:713–20.

31. Яхно Н.Н., Нодель М.Р. Применение препарата мирапекс при болезни Паркинсона. Методические рекомендации. М., 2000; 28 с.

32. Lieberman A., Ranhosky A., Korts D. Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Neurology 1997;49:162–8.

33. Kunig G., Pogarell O., Moller J.C. et al. Pramipexole, a nonergot dopamine agonist, is effective against rest tremor in intermediate to advanced Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol 1999;22:301–5.

34. Moller J.C., Oertel W.H. Pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease. Eur J Neurol 2000;7(Suppl. 1):21–5.

35. Reijnders J.S., Ehrh U., Weber W.E. et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. Mov Dis 2007;23:183–9.

36. Chaudhuri K.R., Healy D.G.,

Schapira A.H.V. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. Lancet Neurol 2006;5:235–45.

37. Barone P., Poewe W., Albrecht S. et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2010;9:573–80.

38. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Мирапекс (прамипексол) в лечении двигательных нарушений при болезни Паркинсона. Журн неврол и психиатр 2008;5:32–8.

39. Corrigan M.H., Denahan A.Q., Wright C.E. et al. Comparison of pramipexol, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. Depress Anxiety 2000;11:58–65.

40. Zarate C.A., Payne J.L., Singh J. et al. Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. Biol Psychiatry 2004;56:54–60.

41. Diaz-Martinez A., Benassinni O., Ontiveros A. et al. A randomized, open-label comparison of venlafaxine and fluoxetine in depressed outpatients. Clin Ther 1998;20:467–76.

42. Watanabe S., Yokoyama S., Kubo S. et al. A double-blind controlled study of clinical efficacy of maprotiline and amitriptyline in depres-

sion. Folia Psychiatr Neurol Jpn 1978;32:1–31.

43. Ishikawa A., Tsuji S. Clinical analysis of 17 patients in 12 Japanese families with autosomal-recessive type juvenile parkinsonism. Neurology 1996;47:160–6.

44. Brotchie J.M., Lee J., Venderova K.

Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. J Neural Transm 2005;112:359–91.

45. Jenner P. Pathophysiology and biochemistry of dyskinesia: clues for the development of non-dopaminergic treatments. J Neurol 2000;247(Suppl. 2):II43–II50.

46. Rascol O. Drugs and drug delivery in PD: optimizing control of symptoms with pramipexole prolonged-release. Eur J Neurol 2011;18(Suppl. 1):3–10.

47. Hauser R.A., Schapira A.H., Rascol O. et al. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. Mov Dis 2010;25:2542–9.

48. Schapira A.H., Barone P., Hauser R.A. et al. Efficacy and safety of pramipexole extended-release for advanced Parkinson's disease. Movement Disorder Society 13th International Congress. Paris, 2009: Poster We-199.

49. Rascol O., Barone P., Hauser R.A. et al. Efficacy, safety, and tolerability of overnight switching from immediate- to once daily extended-release pramipexole in early Parkinson's disease. Mov Dis 2010;25:2326–32.

М.М. Одинак, А.Ю. Емелин, В.Ю. Лобзин, С.В. Воробьев

Кафедра нервных болезней

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», С.-Петербург

Возможности медикаментозной коррекции функциональных нарушений при постгипоксической энцефалопатии

Отражены данные литературы о патогенезе постгипоксической энцефалопатии (ПЭ), каскаде патобиохимических реакций, развивающихся в головном мозге при ишемии/гипоксии. Особое внимание уделено возникновению синаптической дисфункции в условиях энергетического дефицита и дестабилизации мембран нервных клеток. Представлены сведения об основных клинических синдромах, алгоритме диагностики, принципах лечения ПЭ. Обсуждается применение актовегина в комплексной терапии ПЭ.

Ключевые слова: постгипоксическая энцефалопатия, когнитивные нарушения, гипоксия, ишемия, синаптическая дисфункция, актовегин.

Контакты: Андрей Юрьевич Емелин emelinand@rambler.ru

Capacities for the drug correction of functional disorders in posthypoxic encephalopathy

M.M. Odinak, A.Yu. Emelin, V.Yu. Lobzin, S.V. Vorobyev

Department of Nervous System Disease, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg

The paper shows the data available in the literature on the pathogenesis of posthypoxic encephalopathy (PE), a cascade of pathobiochemical reactions developing in the brain in ischemia/hypoxia. Particular emphasis is placed on the occurrence of synaptic dysfunction in energy

deficiency and destabilization of nerve cell membranes. Information on the major clinical syndromes of PE, its diagnostic algorithm, and treatment principles is given. The use of actovegin in the combination therapy of PE is discussed.

Key words: *posthypoxic encephalopathy, cognitive impairments, hypoxia, ischemia, synaptic dysfunction, actovegin.*

Contact: *Andrei Yuryevich Emelin emelinand@rambler.ru*

В современной неврологии и нейрореаниматологии особое место занимают вопросы коррекции клинических проявлений постгипоксической энцефалопатии (ПЭ). ПЭ представляет собой совокупность неврологических и психических нарушений, возникающих после воздействия гипоксии различной длительности и выраженности, обусловленной расстройствами легочной вентиляции, кровообращения, тканевого обмена, эндогенной интоксикацией и др. [1, 2].

Гипоксия головного мозга может наблюдаться при разнообразных патологических состояниях: инсульте, острой сердечно-сосудистой недостаточности при инфаркте миокарда, остановке сердца различного генеза, шоковых состояниях вследствие тяжелых травм, инфекций, токсического и термического поражения, при асфиксии различного происхождения, массивных кровопотерях, операциях на сердце и магистральных сосудах, в раннем послеоперационном периоде, а также при заболеваниях, приводящих к параличу дыхательных мышц и нарушению регуляции дыхания ЦНС.

Отдельного внимания заслуживают постреанимационные состояния, во многом определяющиеся функцией ЦНС. Даже при самой успешной реанимации неврологические осложнения возникают довольно часто (65—97% случаев) как в раннем, так и в отдаленном постреанимационном периоде.

Головной мозг высокочувствителен к содержанию кислорода и глюкозы крови, что связано с высоким уровнем нейронального метаболизма при низком содержании кислорода, поэтому состояния, сопровождающиеся гипоксией и ишемией, являются критичными для деятельности мозга [3]. Гипоксия характеризуется нарушением кислородного баланса, при котором обеспечение организма кислородом неадекватно потребности в нем. От длительности и степени выраженности гипоксии во многом зависят вероятность развития посткритических осложнений и исход заболевания. Принято считать, что аноксия длительностью 4—5 мин приводит к необратимым изменениям в головном мозге [4].

Ишемия-гипоксия запускает цепь каскадно-триггерных патохимических реакций, которые в итоге вызывают вторичное нейрональное повреждение, при этом ведущее патогенетическое значение имеют нарушения метаболизма, утилизации и расходования энергии в клетках.

Среди важнейших патохимических процессов, наблюдающихся при гипоксии (ишемии), выделяют нарушение ионного гомеостаза, что проявляется резким повышением концентрации внеклеточного K^+ и внутриклеточного Ca^{2+} , а также снижением содержания внеклеточного Na^+ и Ca^{2+} [5]. Это приводит к гиперактивации нервных клеток и существенной устойчивой деполяризации их мембран и как результат — нарушению передачи импульса в нейрональных сетях.

Одним из факторов, способствующих развитию ионного дисбаланса, является энергетический дефицит, наблюдающийся в нейронах при ишемии. Снижение количества АТФ способно привести к нарушению работы Na^+/K^+ -АТФазы, обеспечивающей активный транспорт ионов через мембра-

ны нервных клеток. Также значительная роль в повреждении нейронов отводится процессам «глутаматной эксайтотоксичности». Глутамат — один из важнейших нейромедиаторов, обеспечивающих в физиологических условиях формирование нейрональной пластичности и реализацию механизмов памяти. В то же время в условиях гипоксии и энергодифицита он может выступать в роли нейротоксина [6]. Повышение концентрации внеклеточного глутамата приводит к активной гиперстимуляции глутаматных рецепторов, в частности NMDA-подтипа. При этом запускаются реакции глутамат-кальциевого каскада, вследствие чего наблюдается резкое увеличение внутриклеточного содержания кальция, что еще в большей степени способствует формированию ионного дисбаланса. Избыточное интрацеллюлярное накопление кальция создает предпосылки для дестабилизации функции митохондрий и приводит к разобщению реакций окислительного фосфорилирования и повышению уровня катаболических процессов [7].

Активизация ряда кальций-зависимых процессов в этих условиях также сопровождается неконтролируемым увеличением концентрации свободных радикалов, что получило в литературе название «оксидантный стресс» [8]. При этом происходит нарушение деятельности основных ферментов антиоксидантной системы, таких как каталаза, супероксид-дисмутаза, глутатион-пероксидаза, а также заметное увеличение концентрации синглетного кислорода, интенсифицируются процессы перекисного окисления липидов. Каскад описанных реакций вызывает еще более значимые нарушения функционирования клеточных мембран, провоцирует развитие цитотоксического отека [9].

Следствием повреждения как самих мембран нервных клеток, так и развивающегося энергодифицита является поражение синаптического аппарата, что проявляется нарушением межнейронального взаимодействия. В частности, при недостаточности макроэргов в пресинаптической терминали происходит нарушение работы протонного насоса (H^+ -АТФазы), с помощью которого осуществляется заполнение везикул нейромедиаторами для последующего депонирования [10]. Кроме того, нарушение энергообеспечения способствует расстройству функции аксонального транспорта, что предопределяет возникновение дефицита нейромедиатора, а также структурных компонентов нейрона в пресинаптической терминали. Поражение синаптического аппарата вследствие структурных или функциональных изменений возможно на трех уровнях: на уровне пресинаптического звена, синаптической щели и постсинаптического звена, что определяется механизмами поражения. Необходимо понимать, что при ПЭ развивается комплекс взаимодополняющих и влияющих друг на друга патологических процессов, играющих роль в нарушении синаптического взаимодействия. Описанные изменения в итоге способствуют необратимому повреждению клеточных органелл и гибели нейронов, что на органном уровне проявляется нарушением функциональной активности структурных образований головного мозга.

Практически все больные, перенесшие гипоксию, имеют различные формы поражений ЦНС: от функциональных, проявляющихся астеноневротическим синдромом, до глубоких структурных повреждений, ведущих к длительному нарушению сознания, персистирующему вегетативному состоянию [11].

Клиническая симптоматика у пациентов, перенесших гипоксически-ишемическое повреждение головного мозга, наряду с локализацией и объемом органических повреждений определяется глубиной и длительностью гипоксии и проявляется преимущественно глазодвигательными нарушениями, бульбарным и псевдобульбарным синдромами, изменением мышечного тонуса, парезами, экстрапирамидными и мозжечковыми нарушениями, эпилептическими припадками, вегетативной дисфункцией, а также расстройствами интеллектуально-мнестической деятельности различной степени выраженности (от легких до деменции).

В структуре когнитивных нарушений доминируют нейродинамические расстройства, являющиеся следствием разобщения образований лобно-подкоркового круга. Гипоксия легкой степени вызывает нарушения внимания, логического мышления, координации движений и не оставляет стойких последствий. Тяжелая гипоксия может привести к грубому структурному поражению мозга, особенно тех его отделов, в которых эффективность циркуляции имеет пограничные значения (бледный шар, мозжечок, гиппокамп и зоны смежного кровоснабжения в теменно-затылочных областях) [12].

В диагностике ПЭ важную роль играют данные анамнеза (механизм развития гипоксии, ее длительность и выраженность). Биохимические исследования крови, мочи, цереброспинальной жидкости, выявление токсических веществ в биологических средах позволяют уточнить этиологию и патогенез энцефалопатии. При электроэнцефалографии (ЭЭГ) регистрируются дезорганизация основных ритмов, патологические медленные волны, признаки эпилептиформной активности.

При компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии отмечаются признаки диффузной атрофии головного мозга: расширение желудочков, субарахноидальных пространств. С помощью МРТ можно также выявить признаки постгипоксических изменений как в белом, так и в сером веществе головного мозга [13]. Типично поражение наиболее хорошо кровоснабжаемых зон: таламуса, хвостатого ядра, мозжечка [14]. При минимально выраженной гипоксии именно эти области чаще всего первыми вовлекаются в патологический процесс.

Комплексное лечение ПЭ должно быть направлено как на основное заболевание, вызвавшее энцефалопатию, так и на общие элементы патогенеза. При острых энцефалопатиях основной задачей является обеспечение жизнедеятельности с использованием всего комплекса необходимых реанимационных мероприятий. К общим принципам лечения таких больных относятся прежде всего восстановление перфузии тканей, коррекция нарушений дыхания и устранение гипоксии, так как гипоксия является ведущим повреждающим фактором при любых критических состояниях [11].

Терапевтические возможности компенсации структурных и функциональных изменений головного мозга при ишемических и гипоксических поражениях определяются тяжестью повреждения, церебральным резервом и наличием условий для восстановления деятельности обратимо по-

врежденных структур. В основе репаративных процессов лежит нормализация нейрональных мембран, внутриклеточных окислительно-восстановительных процессов, стабилизация энергетического потенциала, что ведет к восстановлению физиологической деятельности различных клеточных структур и синаптической передачи [7, 11, 15].

Один из препаратов, который может быть рекомендован в составе комплексной терапии ПЭ, — актовегин, являющийся высокоактивным стимулятором синтеза и утилизации кислорода и глюкозы в условиях ишемии и гипоксии, что позволяет поддерживать адекватный церебральный метаболизм и интегративную деятельность нервной системы. Активное вещество актовегина — депротеинизированный гемодериват крови телят с молекулярной массой менее 5000 D, который получают путем диализа и ультрафильтрации. Актовегин имеет сложный состав: аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, олигосахариды, гликолипиды, микроэлементы (Mg, Na, Ca, P, K, Si, Cu), а также антиоксидантный фермент супероксиддисмутаза [16, 17].

Препарат способен активизировать ключевые ферменты окислительного фосфорилирования, что повышает утилизацию кислорода тканями ЦНС и вследствие чего снижается образование лактатов и повышается устойчивость клеточных мембран в условиях гипоксии и ишемии [18]. Кроме того, актовегин улучшает проникновение глюкозы через гематоэнцефалический барьер и внутрь клеток, что связывают с действием входящего в его состав инозитолфосфат-олигосахарида, который оказывает инсулиноподобный эффект, не влияя на инсулиновые рецепторы. В результате активизации актовегином пируватдегидрогеназы повышается превращение глюкозы через пируват в ацетил-коэнзим А, который является важнейшим стимулятором аэробного обмена. Совокупность подобных воздействий препарата приводит к улучшению метаболизма и энергетического обеспечения нейронов, тем самым увеличивая выживаемость клеточных культур при различных неблагоприятных воздействиях [19]. Эффекты актовегина наиболее выражены при гипоксическом повреждении тканей, у таких пациентов препарат оказывает системное действие, увеличивая кислородный энергообмен в клетках всех органов, находящихся в состоянии метаболической недостаточности. Учитывая антиапоптозный эффект препарата *in vitro*, предполагают, что он может рассматриваться как нейропротективное средство при лечении также нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера [20].

Положительное воздействие препарата на энергообеспечение, а также функциональное состояние клеточных мембран способствует улучшению работы синапсов в тканях головного мозга. Учитывая, что развитие «синаптической дисфункции», возникающей при ПЭ, является одним из ключевых звеньев патогенеза данного состояния, коррекция этих нарушений представляется весьма важной.

В пользу способности актовегина усиливать энергетическое обеспечение свидетельствует то, что после применения препарата в нейронах наблюдается увеличение содержания макроэргов (АТФ, АДФ, фосфокреатин). Актовегин также улучшает энергетический потенциал в эндотелии сосудов, что приводит к усиленному высвобождению эндогенных веществ с вазодилатирующими свойствами — простагличина и оксида азота. Благодаря этому существенно улучшается перфузия тканей головного мозга [21].

Рис. 1. МРТ больного М., 19 лет, ПЭ. а–в — подострый период

Рис. 2. МРТ больной Н., 36 лет, ПЭ. а–в — подострый период; г–е — через 1 год

Исследования актовегина у больных с критическими состояниями различного генеза, в том числе и с ПЭ с фоновыми расстройствами сознания различной степени, показали отчетливый положительный эффект препарата [11]. Он заключался в активизации сознания до более высокого уровня значимо быстрее по сравнению со стандартной терапией, что также коррелировало с данными ЭЭГ. На основании полученных результатов были предложены практические рекомендации по применению актовегина у больных с критическими состояниями. Так, при тяжелых формах ПЭ (расстройстве сознания до уровня комы 2–3) терапию актовегином рекомендовано начинать на 3-и–4-е сутки заболевания (после прекращения проведения нейровегетативной блокады) или при сочетании медикаментозной седации во второй половине дня и нейростимуляции в первой половине дня [11].

Учитывая, что среди клинических проявлений ПЭ ведущее место занимают интеллектуально-мнестические расстройства, отдельного внимания заслуживает способность актовегина улучшать когнитивные функции как при сосудистых, так и при дегенеративных заболеваниях, что доказано в ряде двойных слепых плацебоконтролируемых исследований [21, 22]. Так, при обследовании пациентов с синдромом умеренных когнитивных нарушений выявлено значимое по сравнению с плацебо улучшение ряда когнитивных функций (память, внимание, скорость мышления).

О положительном эффекте актовегина при легких и умеренных когнитивных нарушениях сосудистой и дегенеративной природы свидетельствуют также результаты других авторов [23].

По данным рандомизированных исследований, актовегин способен оказывать благоприятное влияние не только при легких и умеренных когнитивных нарушениях, но и при деменции. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании участвовало 40 пожилых пациентов с легкой и умеренной деменцией; пациенты основной группы получали внутривенные инфузии 20% раствора актовегина по 250 мл в течение 4 нед. Положительный эффект препарата продемонстрирован при применении шкалы гериатрической оценки Sandoz (Clinical Assessment Geriatric Scale), короткого синдромального теста (Syndrome Short Test) и шкалы общего впечатления (Clinical Global Impression). У 70% пациентов, получавших актовегин, выявлено улучшение по сравнению с 35% пациентов контрольной группы [22].

Также в серии работ было показано, что на фоне терапии актовегином отмечается положительная динамика мнестических и других когнитивных функций у пациентов как с болезнью Альцгеймера, так и с сосудистой деменцией [18]. Показано также, что при лечении актовегином у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа и мультиинфарктной деменцией улучшалась способность к самообслуживанию [24].

В качестве иллюстрации возможностей применения актовегина при ПЭ приводим собственные клинические наблюдения.

Больной М., 19 лет, находился в клинике нервных болезней Военно-медицинской академии на стационарном обследовании и лечении по поводу поражения электрическим током, сопровождавшегося остановкой сердечной деятельности с констатацией клинической смерти. Длительность аноксии ориентировочно составила 8 мин. В течение 46 сут проводились реанимационные мероприятия, направленные на нормализацию сердечно-сосудистой, дыхательной деятельности, преодоление психомоторного возбуждения. После нормализации уровня сознания и витальных функций в неврологическом статусе отмечались генерализованная миоклония, центральный тетрапарез и умеренные когнитивные нарушения. Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) — 25 баллов, шкала на выявление лобной дисфункции — 15 баллов. МРТ головного мозга: в области базальных ядер определяются симметричные участки неправильной формы с четкими неровными контурами размером справа — 25x10x11 мм, слева — 23x11x12, имеющие изо-, гиперинтенсивный МР-сигнал в T₂-режиме и изоинтенсивный в T₁-режиме в области бледного шара, чечевицеобразного ядра, заднего бедра внутренней капсулы (рис. 1).

Получал лечение актовегином по 250 мл ежедневно в течение 20 дней, антикоагулянтами, препаратами леводопы, антиоксидантами, анаболическими средствами, физиотерапией. Повторное нейропсихологическое исследование через 42 дня: КШОПС — 28 баллов, шкала на выявление лобной дисфункции — 18 баллов. В результате терапии полностью прошли миоклонии, выросла мышечная сила в конечностях, значительно расширился двигательный режим.

Больная Н., 36 лет, переведена в клинику нервных болезней Военно-медицинской академии после флелектомии, выполненной под общей анестезией. Течение анестезии характеризовалось особенностями индукции в наркоз, сопровождалось выраженным возбуждением, гиповентиляцией левого легкого, падением сатурации до 80%. В послеоперационном периоде отмечались замедленное восстановление сознания, когнитивные нарушения, вегетативная симптоматика. В неврологическом статусе наблюдались центральный тетрапарез, нарушения функции тазовых органов по центральному типу. МРТ головного мозга: очаги и линейные зоны изменения интенсивности МР-сигнала в затылочных, задних отделах теменных долей и по конвекстиальной поверхности лобных долей, в области головного хвостатых ядер и обоих бледных шаров (рис. 2, а—в).

Проводилось лечение антикоагулянтами, цитофлавином, мексидолом, седативными препаратами, актовегином

по стандартной схеме. Через 15 дней восстановилось сознание, улучшились двигательные функции, пациентка начала самостоятельно ходить и обслуживать себя. Однако сохранялись выраженные интеллектуально-мнестические нарушения: КШОПС — 12 баллов, шкала на выявление лобной дисфункции — 7 баллов. Амбулаторно пациентка продолжала получать цитофлавин, препараты гинкго билоба, актовегин. Через 1 год в неврологическом статусе отмечались только признаки центрального пареза и мозжечковой атаксии в левых конечностях, КШОПС — 21 балл, шкала лобной дисфункции — 15 баллов. При повторной МРТ: в корковых отделах теменных, затылочных долей и правой височной доли в T₂-режиме выявляются зоны гиперинтенсивного сигнала неправильной формы с четкими контурами (см. рис. 2, г—е).

Таким образом, лечение с применением вазоактивных, нейропротективных, антихолинэстеразных препаратов и актовегина способствовало значительному регрессу двигательных нарушений, существенному улучшению когнитивных функций. Включение актовегина в комплексную патогенетическую терапию ПЭ позволяет компенсировать энергетические и метаболические нарушения, что сопровождается нормализацией органических и функциональных расстройств и улучшением качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии. СПб., 2005; 36 с.
- Ивницкий Ю.К., Головкин А.И., Софроньев Г.А. Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния резистентности организма. СПб.: Лань, 1998; 82 с.
- Ашмарин И.П., Стукалов П.В., Ещенко Н.Д. и др. Биохимия мозга. — СПб.: Изд-во С.-Петербургского ун-та, 1999; 328 с.
- Nogami K., Fujii M., Kato S. et al. Analysis of magnetic resonance imaging (MRI) morphometry and cerebral blood flow in patients with hypoxic-ischemic encephalopathy. J Clin Neurosci 2004;11:376—80.
- Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. М.: Медицина, 1997; 352 с.
- Parsons C., Danysz W., Hesselink M. et al. Modulation of NMDA receptors by glycine-introduction to some basic aspects and recent developments. Amino Acids 1998;14(1—3):207—16.
- Антиоксидантная и энергопротекторная терапия ишемического инсульта. Метод. пособие. МЗ РФ РГМУ. Под ред. А.И. Федина, С.А. Румянцевой, О.Р. Кузнецова и др. М., 2004; 48 с.
- Одинак М.М., Вознюк И.А. Программированная клеточная гибель — патогенетический механизм дисциркуляторной энцефалопатии. Леч нервн бол 2002;1(6):40—2.
- Федин А.И., Румянцев С.А. Избранные вопросы базисной интенсивной терапии нарушений мозгового кровообращения. М.: Интермедика, 2002; 256 с.
- Varoqui H., Erickson J.D. Vesicular neurotransmitter transporters. Potential sites for the regulation of synaptic function. Mol Neurobiol 1997;15(2):165—91.
- Румянцев С.А., Беневоленская Н.Г., Евсеев В.Н. Антигипоксанта в реаниматологии и неврологии. РМЖ 2004;22:302—4.
- Одинак М.М., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. Нарушение когнитивных функций при цереброваскулярной патологии. СПб.: ВМедА, 2006; 158 с.
- Molloy S., Soh C., Williams T.L. Reversible delayed posthypoxic leukoencephalopathy. Am J Neuroradiol 2006;27:1763—5.
- Chalela J.A., Wolf R.L., Maldjian J.A. et al. MRI identification of early white matter injury in anoxic-ischaemic encephalopathy. Neurology 2001;56:481—5.
- Одинак М.М., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. и др. Терапия сосудистых когнитивных расстройств. РМЖ 2009;17(20(359)):1295—7.
- Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M.W. et al. Actovegin®: A biological drug for more than 5 decades. Wien Med Wochenschrift 2011;161(3—4):80—8.
- Elmlinger M., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate Actovegin on primary rat neurons in vitro. Neuromol Med 2011;13(4):266—74.
- Чуканова Е.И. Актовегин в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Фарматека 2005;17:71—6.
- Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B. et al. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. Diab Care 2009;32:1479—84.
- Dumont M., Beal M.F. Neuroprotective strategies involving ROS in Alzheimer disease. Free radical biology and medicine 2011;51(5):1014—26.
- Селезнева Н.Д., Михайлова Н.М., Капалы Я.Б. и др. Исследование эффективности и безопасности применения актовегина у больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения церебрально-сосудистого генеза. Психиатрия 2009;1:37—50.
- Kanowski S., Kinzler E., Lehmann E. et al. Confirmed clinical efficacy of Actovegin in elderly patients with organic brain syndrome. Pharmacopsychiatry 1995;28(4):125—33.
- Saletu B., Grünberger J., Linzmayer L. et al. EEG brain mapping and psychometry in age-associated memory impairment after acute and 2-week infusions with the hemoderivative Actovegin: Double-blind, placebo-controlled trials. Neuropsychobiology 1990;24(3):135—48.
- Herrmann W.M., Bohn-Olszewsky W.J., Kuntz G. Infusionstherapie mit Actovegin bei Patienten mit primär degenerativer Demenz vom Alzheimer typ und multiinfarkt-demenz. Z Geriatrie 1992;5:46—55.