

СУЧАСНА ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНА ТЕРАПІЯ ГОСТРИХ ПОРУШЕНЬ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ ТА ШЛЯХИ ЇЇ ОПТИМІЗАЦІЇ

В.В.Шведський, С.Ю.Штриголь, О.А.Ходаківський***

Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету*
Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова**

Ключові слова: церебропротекція; порушення мозкового кровообігу; цукровий діабет

В огляді літератури наведено порівняльну характеристику фармакологічних властивостей та ефективності препаратів, які широко застосовуються в якості нейропротекторів для лікування цереброваскулярної патології, що виникає на тлі цукрового діабету. Проаналізовано особливості тромболітичної терапії при цукровому діабеті. Продемонстровано роль гіперглікемії у збільшенні вогнища церебральної ішемії. Розглянуті метаболічні ефекти різних церебропротекторів і взаємодія з цукрознижувальними засобами, що визначають можливості їх використання у хворих на цукровий діабет, та проаналізовані причини недостатньої ефективності фармакоterapiї в цих умовах. Пропонується шлях оптимізації церебропротекторної фармакоterapiї при цукровому діабеті за рахунок розробки нових препаратів із політропними властивостями, що одночасно впливають на порушення вуглеводного обміну та на кровопостачання головного мозку.

Лікування цереброваскулярних захворювань у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) залишається однією з актуальних проблем медицини. Ускладнення гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) викликають тривалу непрацездатність або глибоку інвалідизацію хворих, що набуває важливого значення як у медичному, так і в соціально-економічному аспекті [15]. При церебральному інсульті у хворого на ЦД лікар стикається з низкою проблем. По-перше, вони пов'язані з ангіопатією, що може змінювати реакцію судин на лікарські препарати, з необхідністю більш кропіткого та частого моніторин-

гу рівня цукру в крові [32]. Крім того, у пацієнтів із тривалим ЦД звичайно наявні ураження інших органів та систем, що, безумовно, погіршує клінічну ситуацію та може вплинути на ефекти фармакоterapiї [19, 41].

Гіперглікемія після інсульту у хворих з ЦД є поганою прогностичною ознакою [13]. Рівень глікемії впливає на вибір тактики лікування, оскільки збільшення вмісту глюкози в крові сприяє збільшенню вогнища ураження, а адекватна гіпоглікемічна, гіпотензивна, антиагрегантна та антикоагулянтна терапія є найкращими заходами попередження повторного інсульту [37].

Виділяють два основні напрями патогенетичної терапії ГПМК, що передбачають покращення перфузії мозку, ранню реканалізацію судини з реперфузією та церебропротекцію [35]. Вони актуальні за наявності ЦД.

Безумовно, арсенал лікарських препаратів і тактика їх застосування повинні бути різними залежно від стадії захворювання та ступеня декомпенсації ЦД, супутньої патології, індивідуальних особливостей організму, включаючи заходи, спрямовані на корекцію глікемії, своєчасний тромболізис, призначення нейропротекторів, дезагрегантів, антиагрегантів, антигіпоксантив, антиоксидантів, спазмолітиків, дегідратаційних і нейротрофічних препаратів та ін. [29]. Проте слід уникати поліпрагмазії: одночасне призначення великої кількості препаратів призводить до їх непередбачуваної взаємодії та потенціювання побічних ефектів.

Як свідчать останні рекомендації з ведення хворих на ГПМК

В.В.Шведський — лікар відділення нейрохірургії Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні

С.Ю.Штриголь — доктор мед. наук, професор кафедри технології ліків та клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

О.А.Ходаківський — канд. мед. наук, асистент кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова

за ішемічним типом, єдиним фармакотерапевтичним заходом, ефективність якого достовірно встановлено, є тромболітична терапія [2]. Саме тому сучасні підходи до лікування інфаркту мозку пропонують терапевтичну реперфузію (тромболізіс) за допомогою фібриноселективних тромболітиків — реккомбінантного тканинного активатора плазміногену — альтеплаза (актилізе) [49]. За умов встановлення діагнозу ГПМК за ішемічним типом у перші 3 години після виникнення церебрального тромбозу та при відсутності протипоказань тромболізіс дає найкращі шанси на сприятливий прогноз [50]. Однак пацієнтам із ЦД, які раніше вже перенесли інсульт, тромболітична терапія протипоказана [48]. Враховуючи те, що досить часто такі хворі знаходяться у вкрай тяжкому стані (кома) та поступають у лікувальний заклад без супроводу, зібрати вичерпний анамнез (інсульт у минулому, прийом антикоагулянтів та антиагрегантів) для вирішення питання щодо реканалізації непросто [44]. Крім того, ефективне використання терапевтичної реперфузії обмежується її значною вартістю, жорсткими часовими рамками та обов'язковою нейровізуалізацією [21, 36]. Враховуючи складність діагностики та проведення тромболізісу, стає очевидним, що успішна реперфузія при ЦД можлива у небагатьох випадках, переважно у спеціалізованих клініках [45].

Препаратами вибору для відновлення кровопостачання головного мозку у хворих на ЦД є вазоактивні лікарські засоби. Основним представником цієї групи є вінпоцетин (кавінтон). Він покращує мозковий кровообіг і його авторегуляцію, мікроциркуляцію, розширює церебральні судини без значного впливу на системну гемодинаміку, інгібує агрегацію та адгезію формених елементів крові [9]. Поряд з цим препарат покращує енергетичний метаболізм за рахунок нормалізації окисно-відновних реакцій, активізації транспорту кисню та глюкози, а також їх утилізації головним мозком [25].

Вінпоцетин володіє антиоксидантним та антиексайтотоксичним ефектами [5]. Однак подібно до інших вазодилаторів він не завжди достатньо ефективний, особливо у хворих похилого віку [11]. У молодих пацієнтів із проявами недостатності кровопостачання мозку та дисциркуляторною енцефалопатією вінпоцетин викликає виразнішу позитивну динаміку клінічної симптоматики на тлі зростання цереброваскулярного резерву порівняно з літніми хворими [11]. Важливо, що вінпоцетин не чинить негативного впливу при одночасному застосуванні з цукрознижувальними засобами [42]. У більшості вазодилаторів (амінофілін, вінпоцетин, ніцерголін, галідор, пентоксифілін та ін.) виявлено феномен внутрішньомозкового обкрадання [29]. Ніцерголін як блокатор α -адренорецепторів розширює судини, одночасно активує холінергічні та дофамінергічні системи, що поліпшує церебральний метаболізм, сприяючи утилізації глюкози та кисню, збільшенню пулу АТФ. Це дає можливість застосування ніцерголіну в пацієнтів із ЦД та артеріальною гіпертензією [19].

Застосування у хворих на ЦД вазоактивних препаратів, що стимулюють приплив артеріальної крові до головного мозку (вінпоцетин, актовегін, серміон, нітрогліцерин), обмежений за наявності венозної дисциркуляції [43]. Тому перед їх призначенням доцільно провести дослідження центральної гемодинаміки за допомогою РЕГ або ультразвукової доплерографії.

При поєднаній артеріо-венозній патології церебрального русла для впливу на судинну рівновагу доцільно використовувати як венотоніки, так і артеріальні вазоактивні препарати [19]. Одним із них є стандартизований екстракт гінкго дволопатевого (танакан), ефект якого пояснюється зниженням вазоконстрикторних реакцій, що виражається у зростанні пульсового кровонаповнення мозку, нормалізації судинного тону та покращенні венозного відтоку з порожнини черепа. Тана-

кан поліпшує фізичну та розумову діяльність хворих із дисциркуляторною енцефалопатією [14]. Він ефективний також при недостатньому кровопостачанні головного мозку, переважно в пацієнтів похилого віку, шляхом покращення кровообігу в артеріях і капілярах та корекції вазодилатації. В експерименті екстракт гінкго дволопатевого ефективно гальмує оксидативний стрес у вагітних тварин з моделлю ЦД та зменшує прояви дисморфогенезу та інші ускладнення, які розвиваються при ЦД [38, 39].

Засоби, що покращують кровопостачання головного мозку, слід поєднувати з антикоагулянтами та (або) антиагрегантами [33]. Існувала думка, що застосування нефракційованого гепарину при ішемічному інсульті є доцільним та необхідним. Однак результати крупних досліджень спростували ці припущення: ризик субарахноїдальних крововиливів та крововиливів у мозок на тлі введення нефракційованого гепарину перевищує позитивний ефект терапії [18]. Лише субгруповий аналіз довів можливість застосування гепарину в гострому періоді атеротромботичного інсульту. Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження показало, що застосування низькомолекулярного гепарину — еноксапарину (клексану) знижує летальність протягом 30 днів і 6 місяців та рівень інвалідизації [30]. Поряд із застосуванням антикоагулянтів при ГПМК показані антиагреганти. Зіставлення їх впливу на летальність у гострому періоді ГПМК показало високу ефективність ацетилсаліцилової кислоти в добовій дозі 1 мг/кг, клопідогрелю, тиклопідину, пентоксифіліну та дипіридамолу, які покращують реологічні властивості крові та мікрогемодинаміку [39].

Проте повноцінне використання в інтенсивній терапії ГПМК тромболізісу та засобів, які покращують мозковий кровообіг, антикоагулянтів, антиагрегантів не завжди є можливим [22]. Це вказує на необхідність використання при ГПМК церебропротекторів,

що дозволяє подовжити період “терапевтичного вікна” та захищає від реперфузійного пошкодження.

На теперішній час відома велика кількість церебропротекторних засобів, але їх ефективність не виправдовує ті сподівання, які покладалась на них. Причиною цього часто є пізнє призначення нейропротекторної терапії, що не відповідає часовим межах “терапевтичного вікна”, до того ж у неадекватних дозах. Значна частина біологічно активних сполук, котрі демонструють церебропротекторну активність в експерименті, виявилась недостатньо ефективною в клінічних випробуваннях. Розбіжності, очевидно, пов’язані з особливостями етіопатогенезу модельної патології та з видовою чутливістю тварин і людини.

Нейропротекторна терапія при ГПМК складається з первинної та вторинної ланок. Першу спрямовано на переривання швидких реакцій глутамат-кальцієвого каскаду. Її найвища ефективність виявляється на початку в перші хвилини інсульту і ведення протягом 3 діб ГПМК [43]. Вторинна нейропротекція перериває відстрочені механізми нейроапоптозу. Її можна розпочинати через 6-12 годин після судинної катастрофи та активно проводити протягом першого тижня. Вторинні нейропротектори, які володіють трофічними і модуляторними властивостями, та ноотропи посилюють репаративні процеси, відновлюючи порушені когнітивні функції.

Новим напрямком первинної церебропротекції є пошук речовин, що перешкоджають зростанню ексайтотоксичності за рахунок повної або часткової блокади NMDA-рецепторів [4]. Але значні побічні ефекти суттєво утруднюють їх клінічне використання. Прикладами є селфотел і церестат, які не пройшли клінічні випробування, оскільки викликають рухове збудження, марення, сплутаність свідомості, делірій, кататонію, підвищення артеріального тиску. З’являються дані, що антагоністом NMDA-рецепторів є ке-

тамін. Він та його метаболіт норкетамін здатні некокурентно блокувати NMDA-рецептори в корі головного та спинного мозку з високим ступенем афінності. Кетамін значно підвищує резистентність нейронів до ішемії. У тварин в експерименті відмічали виживання нейронів та відновлення синаптичних відповідей через 10-30 хв ішемії при блокаді NMDA-рецепторів кетаміном або 2-аміно-7-фосфогептановою та 2-аміно-5-фосфовалеріановою кислотами. Обмежує використання кетаміну в якості церебропротектора і необґрунтована думка, що він збільшує внутрішньочерепний тиск та судомну готовність, хоча є дані про його застосування для зменшення церебральної ішемії в першу добу черепно-мозкової травми в добовій дозі 500-750 мг без негативних наслідків [7].

Серед часткових антагоністів NMDA-рецепторів своєю безпечністю та довготривалою історією клінічного застосування виділяється сульфат магнію [4]. Іони магнію блокують NMDA-асоційовані канали потенціалзалежним способом. В експерименті виявлено значне зменшення зони ішемії при використанні цього препарату, а у хворих з ішемічним інсультом застосування сульфату магнію в перші години покращувало клінічну картину [21].

До групи препаратів вторинної церебропротекції відносяться, перш за все, ноотропи, нейропептиди (кортексин, семакс, церебролізін), нейротрофічні фактори, антиоксиданти (мексидол, емосипін, реамберин, цитофлавін) [6, 20].

Найвідомішим ноотропним препаратом є пірацетам [1]. Тривалий час вважалось, що його якомога раннє призначення зменшує зону пенумбри, сприяє розкриттю колатералей, регресу неврологічного дефіциту [3]. Сьогодні встановлено, що пірацетам здатен посилювати нейродеструкцію, спричиняючи загибель нейронів переважно за типом некрозу, що, звісно, збільшує вогнище ішемії. Тому в клінічній практиці його рекомендують призначати з обережністю, не раніше ніж через

48-72 години. Ще один суттєвий недолік цього препарату — необхідно застосовувати його в досить високих дозах (4-12 г на добу ентерально або внутрішньовенно) і низка побічних ефектів, як-от підвищена дратівливість, диспепсія, безсоння тощо [34]. Широкое застосування пірацетаму обмежене такими протипоказаннями як гостра ниркова недостатність та ЦД у дитячому віці [33]. Несприятливий вплив пірацетаму на ліпідний обмін [47] також обмежує його застосування у хворих на ЦД.

З’являються дані щодо успішного застосування нейропептидів як церебропротекторів за ішемії головного мозку [28]. Їм притаманні висока ефективність у малих дозах і швидкість ефекту. Використання нейропептидів створює сприятливий фон для ефективного комплексного лікування інсульту. Дефіцит нейротрофічного забезпечення головного мозку відіграє важливу роль на всіх етапах патогенетичного каскаду, який активується гострою ішемією, саме тому доцільно включати нейропептиди в інтенсивну терапію ішемічного інсульту [46]. Найвідомішим препаратом цієї групи на фармацевтичному ринку України є церебролізін — безбілковий гідролізат головного мозку молодих свиней, ефективність якого зумовлена фракцією низькомолекулярних пептидів [21]. У клінічних дослідженнях виявлено його позитивний вплив на перебіг гострого періоду ішемічного інсульту різного ступеня тяжкості [27]. Багатогранний механізм церебропротекторної дії препарату полягає перш за все в нормалізації біоенергетичних процесів у мозку, стимуляції внутрішньоклітинного синтезу білка, гальмуванні глутамат-кальцієвого каскаду та ліпопероксидації [40]. Нейротрофічні властивості церебролізіну пов’язують із захисною дією на цитоархітектоніку нейронів за рахунок пригнічення активності кальпаїну та збільшення експресії мікротубулярного кислого протеїну. Церебролізін не чинить негативного впливу на вуглевод-

ний обмін, успішно застосовується для лікування діабетичної полінейропатії [12]. Однак для нейропротекторного ефекту при ГПМК потрібні значні дози препарату (до 50 мл щодоби), що, враховуючи його значну вартість, є недоступним для більшості верств населення нашої країни.

Інші два церебропротектори нейропептидної дії — кортексин і семакс. Обом препаратам притаманна схожа фармакологічна дія в умовах ГПМК. У хворих із церебральною ішемією вони покращують репаративні процеси, відновлюють когнітивно-мнестичні функції [17]. Використання семаксу до того ж є зручним завдяки інтраназальному шляху введення. Але використовувати його у хворих з ендокринними патологіями слід з обережністю [7].

Як вторинні церебропротектори в клініці застосовують антиоксиданти [16]. Так, α -токоферол та аскорбінова кислота при ГПМК зменшують утворення вільних радикалів та послаблюють ендотеліальну дисфункцію [26]. Проте ефективність цих вітамінів за цереброваскулярної патології є незначною. Більше того, в процесі нейтралізації вільних радикалів вітаміном Е утворюються сполуки із залишковою радикальною активністю, а в присутності іонів Fe^{+3} аскорбінова кислота може виявляти властивості прооксидантну дію [40].

Потужні антиоксидантні властивості виявляють бурштинова кислота та препарати на її основі (мексидол, емоксипін, цитофлавін, реамберин) [24]. Бурштинова кислота як природний ендогенний субстрат клітини за ішемічно-гіпоксичного ураження нейронів прискорює перебіг реакцій циклу Кребса, знижує концент-

рацію лактату, пірувату та цитрату, сприяє утилізації тканинами кисню, бере участь у ресинтезі ГАМК [8]. Клінічні дослідження показали, що реамберин та мексидол у гострому періоді ГПМК за ішемічним типом достовірно покращують клініко-лабораторні показники, швидше відновлюють гемодинаміку та реактивність ЦНС, зменшують ранню летальність [24].

Добре зарекомендував себе вітчизняний антиоксидант із політропними властивостями тіотриазолін, якому за церебральної ішемії притаманний протигіпоксичний та мембраностабілізуючий вплив на нейрони [3, 4]. Створено комбінацію тіотриазоліну з пірацетамом як засобу для вторинної церебропротекції. Це поєднання зменшує дозу пірацетаму та кількість його побічних ефектів, однак повністю їх нівелювати так і не вдалося [17].

Таким чином, для лікування цереброваскулярних захворювань, у тому числі ГПМК, використовують досить багато препаратів. Однак вони не завжди дають бажані результати внаслідок недостатньої ефективності, а побічні ефекти обмежують їх широке застосування навіть у складі комплексної терапії [23].

Наведені дані свідчать, що проблема оптимізації лікування ішемічного інсульту у хворих на ЦД не вирішена [19]. Це зумовлено, зокрема, особливостями перебігу церебральної ішемії у таких хворих. Патогенез загибелі нейронів при ГПМК на тлі ЦД пов'язаний не тільки із глутаматною ексайтотоксичністю, але й з наростанням гіперглікемії, яка відіграє важливу роль у збільшенні вогнища ішемії. Ефективність багатьох церебропротекторів за таких умов є сумнівною та недостатньою [15].

Крім того, необхідна паралельна цуркознижувальна терапія пероральними препаратами або інсуліном. Застосування значної кількості препаратів призводить до підвищення ризику їх небажаної взаємодії та побічних ефектів. Природною альтернативою поліпрагмації є створення та використання лікарських засобів із політропними фармакологічними ефектами, які гармонійно зіставляються з патогенезом ішемії головного мозку. Оптимальним вирішенням проблеми поліпрагмації у даному випадку, на нашу думку, є створення препарату, який би поєднував у собі низку фармакологічних ефектів, кожен з яких доповнював би один одного. Саме тому актуальним завданням сучасної нейрофармакології є пошук біологічно активних речовин із церебропротекторним ефектом і цуркознижувальною дією, яка виявляється саме за гіперглікемії, але не нормоглікемії. До таких сполук належить, зокрема, добре вивчене в експерименті похідне бензімідазолу діакамф [31]. Він збільшує виживаність тварин із різними моделями церебральної ішемії, редукує в них неврологічний дефіцит, зменшує токсичний вплив етанолу на ЦНС без зниження рівня глюкози в крові, виявляє потужні ноотропні та антидепресивні властивості, позитивно впливає на баланс медіаторних мономінів, збуджує імідазолінові рецептори, чинить помірну антиоксидантну дію. Діакамф може стати основою для створення нового нейропротектора. Подібний препарат потрібен для інтенсивної терапії ГПМК як у хворих на ЦД, так і в пацієнтів зі стресовим транзиторним підвищенням рівня цукру в крові на тлі цереброваскулярної катастрофи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ахапкина В.И. // *Фарматека*. — 2005. — №13. — С. 19-25.
2. Батышева Т.Т. // *Здоров'я України*. — 2006. — №23/1 (додатковий). — С. 57.
3. Беленічев І.Ф., Мазур І.А. // *Експерим. фізіол. та біохімія*. — 2001. — №4. — С. 59-65.
4. Беленічев І.Ф., Горбачева С.В., Дунаев В.В. // *Експерим. и клин. фармакол.* — 2007. — Т. 70, №6. — С. 13-16.

5. Бурчинский С.Г. //Здоров'я України. — 2006. — №23-24 (156-157). — С. 5.
6. Бурчинский С.Г. //Судинні захворювання головного мозку. — 2007. — №2. — С. 61-64.
7. Верещагин Н., Пирадов М. //Медицина неотложных состояний. — 2007. — №2 (9). — С. 92-97.
8. Влияние цитофлавина на устойчивость к гипоксии / Е.А.Антипенко, А.В.Густов, И.В.Мухина [и др.] //Человек и лекарство: Матер. XV конгр., 14-18 апреля 2008 г., Москва, 2008. — М., 2008. — С. 483.
9. Гаевый М.Д., Погорельый В.Е., Аджиенко Л.М., Приходько А.К. Фармакологическая коррекция постинемических цереброваскулярных нарушений / В кн.: Фармакологическая регуляция тонуса сосудов / Под ред. П.А.Галенко-Ярошевского. — М.: Изд-во РАМН, 1999. — Гл. 12. — С. 451-509.
10. Громова О.А. Нейрометаболическая фармакотерапия. — М., 2000. — 85 с.
11. Дзяк Л.А., Бехтерева Н.П., Шемякина Н.В. //Международ. неврол. журн. — 2006. — №2 (6). — С. 116-122.
12. Заваденко Н.Н. //Психиатрия и психофармакотерапия. — 1999. — №2. — С. 25-27.
13. Зербіно Д.Д., Гринчишин Н.З., Цюк І.Х. //Укр. мед. часопис. — 2008. — №1 (63). — С. 83-87.
14. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. //NeuroNEWS. — 2006. — №1. — С. 49-52.
15. Калашникова Л.А. //Альманах “Академия инсульта”. — 2006. — Вып. 1. — С. 58-69.
16. Кузина И.В., Гурьева И.В. //Трудный пациент. — 2008. — №5-6. — Режим доступа до журн.: http://www.t-pacient.ru/archive/tp5-6-08/tp5-6-08_446.html.
17. Кузнецова С.М., Юрченко Ф.В. //Здоров'я України. — 2006. — №11-12 (144-145). — С. 56-57.
18. Магалов Ш.И., Мусаева А.А. //Международ. мед. журн. — 2009. — №4. — С. 18-20.
19. Маньковский Б.Н. //Журн. практ. врача. — 2003. — №1. — С. 27-32.
20. Муресану Д.А. //Инсульт (приложение к Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова). — 2007. — Спецвыпуск. — С. 114-118.
21. Опыт нейропротекции при терапии ишемического и геморрагического инсультов //Нейропротекция острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения / [Скорыходов А.П., Белинская В.В., Колесникова Е.А. и др.]. — С.Пб.: Наука, 2007. — С. 17-31.
22. Особенности антикоагулянтной терапии больных с мозговым полушарным ишемическим инсультом / В.И.Дарий, Н.И.Бодня, Н.В.Березовская и др. //Международ. неврол. журн. — 2005. — №4. — С. 20-24.
23. Островая Т.В., Черний В.И., Андропова И.А. //Международ. неврол. журн. — 2007. — №2 (12). — С. 2-11.
24. Поварова О.В., Гаритова Т.Л., Каленикова Е.И. //Эксперим. и клин. фармакол. — 2004. — Т. 67, №1. — С. 3-6.
25. Порівняльний вплив похідних хіназоліну з лабораторними шифрами X-1, H-1, ПК-66 та кавінтону на мозковий кровотік у наркотизованих котів / Г.І.Степанюк, О.А.Ходаківський, Н.Г.Степанюк [та ін.] //Вісник Вінницького націон. мед. університету. — 2007. — №11 (2/1). — С. 576-579.
26. Поскрипко Ю.А. //Ліки. — 1998. — №2. — С. 76-80.
27. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности церебролизина для лечения острого ишемического инсульта / В.И.Скворцова, Л.В.Стаховская, Л.В.Губский [и др.] //Журн. неврол. и психиатр. — 2004. — №11. — С. 51-55.
28. Рыбников В.Ю., Закуцкий Н.Г. Пептидная регуляция функций мозга. — С.Пб.: Стелла, 2000. — 24 с.
29. Современные подходы к фармакологической коррекции гипоксических состояний / И.В.Коваль, Н.В.Вдовенко, В.А.Козловский [и др.] //Спортивна медицина. — 2008. — №1. — С. 36-41.
30. Уорлоу Ч. //Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. — 2004. — №2. — С. 47-50.
31. Шатілова О.А. Експериментальне вивчення церебропротекторних та психотропних властивостей діакамфу: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук: спец. 14.03.05 “Фармакологія”. — Х., 2010. — 20 с.
32. Черний В.И., Городник Г.А., Островая Т.А. //Запорож. мед. журн. — 2006. — Т. 1, №5. — С. 123-126.
33. Черний В.И., Ельский В.Н., Городник Г.А. Острая церебральная недостаточность. — Донецк, 2007. — 511 с.
34. Ярош О.К., Дудко О.Т. //Ліки. — 2003. — №1-2. — С. 59-65.

35. Alberts M., Latchaw R., Selman W. //Stroke. — 2005. — Vol. 4, №36. — P. 1597-1616.
36. Audebert H., Kukla C., Clarmann von Claranau S. //Stroke. — 2005. — Vol. 37, №36. — P. 287-291.
37. Cefalu W.T. //Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Res. & Rev. — 2008. — Vol. 2, №3. — P. 208-222.
38. Effect of Ginkgo biloba on the reproductive outcome and oxidative stress biomarkers of streptozotocin-induced diabetic rats / M.V.Rudge¹, D.C.Damasceno¹, G.T.Volpato¹ et al. //Braz. J. Med. Biol. Res. — 2007. — Vol. 40, №8. — P. 1095-1099.
39. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management — Update 2003 //Cerebrovasc. Dis. — 2003. — Vol. 16. — P. 311-337.
40. Friedrich M.J. //JAMA. — 2004. — Vol. 292, №6. — P. 671-673.
41. Giles M.F., Rothwell P.M. //Lancet Neurol. — 2007. — Vol. 231, №6. — P. 1063-1072.
42. Grandt R., Braun W., Schulz H.U. //Arzneimittelforsch. — 1989. — Vol. 39, №11. — P. 1451-1454.
43. Hsu W.T., Tsai L.Y., Lin Sh.K. //Ann. of Clinical & Laboratory Sci. — 2006. — №36. — P. 174-178.
44. Idris I., Thomson G.A., Sharma J.C. //Int. J. Clin. Pract. — 2006. — Vol. 60, №1. — P. 48-56.
45. Lansberg M.G., Thijs V.N., Bammer R. //Stroke. — 2007. — Vol. 526, №38. — P. 2275-2278.
46. Lopez A.D., Mathers C.D., Ezzati M. //Lancet. — 2006. — Vol. 367. — P. 1747-1757.
47. Sittner W.D., Richter V., Rassoul F. //Pharmazie. — 1985. — Vol. 40, №11. — P. 810-811.
48. Suzuki M., Imai A., Honda M. //Keio J. Med. — 2004. — Vol. 53. — P. 247-250.
49. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke //New Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 333. — P. 1581-1587.
50. Wardlaw J., Mielke O. //Radiol. — 2005. — Vol. 235. — P. 444-453.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел. (57) 733-92-06.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 14.03.2011 р.