Лекарственная терапия, направленная на нейропротекцию и улучшение восстановления неврологических функций.

С позиций доказательной медицины, назначение подобной категории препаратов не является абсолютно обоснованным (с уровнем убедительности рекомендаций А и уровнем достоверности доказательств - 1), поэтому отсутствует «золотой стандарт» применения метаболической терапии в лечении ишемического церебрального инсульта. Вместе с тем, по данным отечественных и зарубежных РКИ накопленный положительный опыт клинического применения ряда препаратов из разных фармакологических групп с различным метаболическим действием позволяют рассматривать эту группу лекарственных средств как перспективную и направленную на улучшение функционального исхода заболевания.

* Не рекомендуется назначение депротеинизированного гемодеривата крови телят в остром периоде ишемического инсульта с целью улучшения функциональных исходов.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии.** Изучению эффективности депротеинизированного гемодеривата крови телят в остром периоде ишемического инсульта было посвящено исследование ARTEMIDA. В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах оценивалась эффективность и безопасность депротеинизированного гемодеривата крови телят для лечения постинсультных когнитивных нарушений. В исследовании ARTEMIDA приняло участие 503 пациента из 33 лечебных учреждений в России, Белоруссии и Казахстане. Исследование состояло из периода скрининга и рандомизации (≤7 дней после инсульта), шестимесячного периода двойного слепого лечения и шестимесячного периода наблюдения. Первичной конечной точкой исследования являлась оценка когнитивных функций по шкале ADAS-Cog+ через 6 месяцев после начала терапии по сравнению с исходными значениями ADAS-Cog+. Изменений неврологического статуса по шкале NIHSS и повседневной активности по индексу Бартель не выявлено. Функциональные исходы по шкале Рэнкина не оценивались. С учетом первичной конечной точки исследования изолированное улучшение в когнитивной сфере не может являться единственной целью лечебных мероприятий. [1].

* Не рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом или ТИА назначение винпоцетина с целью улучшения функционального исхода заболевания. [2].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии.** Винпоцетин ингибирует фосфодиэстеразу 1 типа, что обусловливает его вазодилатирующее действие [3]. Несмотря на то, что имеются отдельные клинические исследования, демонстрирующие влияние винпоцетина на церебральную перфузию и оксигенацию в остром [4] и хроническом периоде ИИ [5], а также воспалительные процессы в остром периоде заболевания [6] его эффективность не изучалась в двойных слепых контролируемых рандомизированных клинических исследованиях высокого или удовлетворительного методологического качества. В соответствии c Кокрановским обзором, включавшим результаты двух рандомизированных клинических исследований (63 пациента), не существует убедительных доказательств эффективности винпоцетина в отношении выживаемости или инвалидизации при остром ишемическом инсульте [2].

* Не рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом или ТИА в остром периоде назначение полипептидов коры головного мозга скота с целью улучшения функционального исхода заболевания.

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарий.** Не обнаружено исследований высокого или удовлетворительного методологического качества, подтверждающих эффективность и безопасность назначения полипептидов коры головного мозга скота, с целью улучшения функционального исхода ишемического инсульта [7, 8].

* Не рекомендуется пациентам с ИИ и ТИА до исключения дисфагии назначение перорального глицина для улучшения функционального исхода и уменьшения 30 - ти дневной летальности.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии.** Эффективность глицина была продемонстрирована в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (1992/1997) у 200 больных в острой фазе ишемического инсульта от его начала до 6 часов в дозе 1 – 2 г/сут в течение первых 5 суток. Продемонстрирована статистически значимая тенденция к уменьшению 30 дневной летальности (5,9% в группе глицин 1 гр в день и 10% в группе глицин 2,0 грамма в день по сравнению с 14% в группе плацебо и 14,3% в группе глицин 0,5 гр в день). Также отмечались статистически значимые более благоприятные исходы по инсультной шкале Оргогозо, скандинавской инсультной шкале и лучший функциональный исход по индексу Бартел (p<0,01, в группе глицин 1 гр в день по сравнению с плацебо). [9].

* Рекомендуется назначение инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарной кислоты пациентам среднего, пожилого и старческого (до 85 лет) возраста вне зависимости от локализации сосудистого поражения мозга с целью более полного восстановления нарушенных неврологических функций.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарии.** Лечение следует начинать в первые 10 суток с применения парентеральной формы препарата 20 мл (в 400 мл 0,9% NaCl) дважды в сутки, а затем с 11 по 35 сутки - пероральной формы (850 мг дважды в день) [10, 11, 12, 13]. Инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарная кислота - препарат, фармакологические эффекты которого обусловлены комплексным воздействием входящих в состав препарата компонентов (антигипоксант, антиоксидант и энергокорректор). Фармакологические эффекты связаны с улучшением процессов дыхания в клетках, повышением активности факторов антиоксидантной защиты, активацией процессов метаболизма глюкозы и кислорода, синтеза белка внутри клеток и гамма-аминомасляной кислоты в нейронах.

* Не рекомендуется пациентам в остром периоде ишемического инсульта средней и тяжелой степени тяжести назначение инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарной кислоты с целью снижения летальности.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).**

**Комментарии.** Проведенное исследование (2005) имело методологические недостатки в виде применения в качестве плацебо не рекомендованного в остром периоде ИИ раствора 5% глюкозы, который является независимым фактором ухудшения прогноза [15].

* Рекомендуется пациентам с полушарным ишемическим инсультом с NIHSS от 5 до 21 балла применение инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарной кислоты с первых суток для улучшения функционального исхода.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).**

**Комментарии.** В многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании, включившем 8 сосудистых центров и 373 пациента с острым ишемическим инсультом добавление к базовой терапии цитофлавина в дозе 20 мл в течение 10-20 дней было ассоциировано с лучшим функциональным исходом по шкалам Ривермид и Рэнкин и значительно более выраженным регрессом объема ишемизированной ткани мозга по данным КТ к 21 дню по сравнению с контрольной группой, получавшей базовую терапию и аскорбиновую кислоту. Преимущество длительной терапии (20 дней по сравнению с 10 днями) выявлено только для пациентов с тяжелым инсультом (NIHSS ≥16 баллов при поступлении) [14]. В другом многоцентровом рандомизированном исследовании, включившем 600 пациентов с ишемическим инсультом, показано снижение летальности и лучшее восстановление когнитивных функций при добавлении к базисной терапии цитофлавина в дозе 20 мл /сутки по сравнению с плацебо. Наибольший эффект достигнут при начале терапии в период 6-12 часов от возникновения симптомов [15]. Метаанализ исследований по изучению эффективности применения инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарной кислоты при различных заболеваниях ЦНС (включивший 21 публикацию из них 11 при инсультах) показал, что цитофлавин при разных типах неврологической патологии устойчиво повышает вероятность наступления позитивного исхода по совокупности оценочных показателей [16].

* Рекомендуется пациентам с ИИ с NIHSS>5 баллов, не получивших тромболитическую терапию, раннее (в первые 24 часа после развития симптоматики) назначение цитиколина для улучшения функционального исхода.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии.** Проведено 10 двойных слепых плацебо контролируемых РКИ по оценке эффективности цитиколина на восстановление пациента после ишемического инсульта. Введение цитиколина было связано со значительно более высоким показателем независимости (оценка mRS 0-2), независимо от используемого метода оценки (1,56, 95 % ДИ = 1,12-2,16 при случайных эффектах). Применение цитиколина было связано со снижением показателей долгосрочной смертности и инвалидности. Кроме того, цитиколин увеличивал темпы полного выздоровления у пациентов с умеренным или тяжелым ишемическим инсультом. Два выполненных мета-анализа РКИ применения цитиколина при ишемическом инсульте указывают на снижение эффекта от цитиколина у пациентов, получивших реперфузионную терапию, что объяснялось основным вкладом последней в уменьшение тяжести неврологической симптоматики. Исследование ICTUS показало незначимое влияние вследствие включения пациентов с ТЛТ и возможным достижением «потолка» эффекта после ТЛТ [17, 18, 19].

* Рекомендуется пациентам с ИИ с NIHSS>5 баллов, не получивших тромболитическую терапию, раннее (в первые 24 часа после развития симптоматики) назначение холина альфосцерата для уменьшения прогрессирования размеров инфаркта головного мозга и улучшения функционального исхода.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарии.** Применение холина альфосцерата при ишемическом инсульте изучено в 1 нерандомизированном исследовании GlIA, в котором оценивались доля пациентов без инвалидизации после перенесенного инсульта и сохранность зоны ишемической полутени. В группе, получавшей терапию 2000 мг в/в холина альфосцерата достоверно меньше было инвалидизированных пациентов к 90-му дню после начала инсульта (p<0,01), а также по данным сравнения томограмм (МР-диффузионно-взвешенное изображение на 1 сутки и Т2-изображение через 28-30 дней) отмечалась большая сохранность зоны ишемической полутени. В качестве групп сравнения использовались данные из исследований: для основной группы - ClarkW.M.et.al (1999), для расширенного нейровизуализационного исследования –Warach S. еt. al (2000) [20, 21, 22].

* Рекомендуется пациентам в остром периоде ИИ с NIHSS ≥8 баллов применение церебролизина для улучшения двигательной функции верхних конечностей.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарий.** Препарат следует назначать в течение первых 72 часов от эпизода ИИ по схеме: 30 мл один раз в сутки в течение 14 - 21 суток (внутривенно капельно) в дополнении к методам реабилитации [23,24,25,26].

* Рекомендуется пациентам в остром периоде ИИ с NIHSS >12 баллов применение церебролизина для улучшения функционального исхода.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарий** Препарат следует назначать в течение первых 72 часов от эпизода ИИ по схеме: 30 мл один раз в сутки в течение 14 - 21 суток (внутривенно капельно) в дополнении к методам реабилитации пациентам с ИИ различных возрастных групп вне зависимости от локализации сосудистого поражения мозга с неврологическим дефицитом по NIHSS >12, с тяжелым и средне-тяжелым инсультом [27]. В метаанализе *Bornstein et al. 2017,* были объединены результаты девяти исследований ишемического инсульта, оценивающих эффективность препарата Церебролизин в отношении общего неврологического улучшения в раннем постинсультном периоде. Все включенные исследования были проспективными, рандомизированными, двойными слепыми, плацебо-контролируемыми по дизайну. Пациенты получали 30–50 мл препарата Церебролизин один раз в сутки в течение 10–21 дня, лечение было начато в течение 72 часов после развития ишемического инсульта. В то время как ранние эффекты препарата Церебролизин наблюдались у всех пациентов независимо от тяжести инсульта, оценка исхода на 90-й день показывает, что у пациентов с более тяжелым инсультом, как правило, польза препарата Церебролизин была больше. Было показано, что клиническая польза препарата Церебролизин начинает проявляться очень рано (с наиболее выраженными различиями между препаратом Церебролизин и плацебо, главным образом с 5-го дня по 30-й день), препарат Церебролизин также был более эффективен по сравнению с плацебо на 90-й день в отношении восстановления неврологических функций (NIHSS), функционального исхода/общей инвалидности (mRS) и способности к повседневной деятельности (BI).Результаты метаанализа такжеуказывают на увеличение пользы на 90-й день у пациентов с инсультом более легкой степени (NIHSS <10) при продлении лечения препаратом Церебролизин с 10 до 21 дня и предпочтительно в сочетании с ранним началом программы реабилитации.

* Не рекомендуется пациентам с ИИ средней или тяжелой степени тяжести назначение метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролина в первые 6–12 часов от момента развития заболевания с целью улучшения исходов заболевания.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)**

**Комментарии.** В связи с тем, что в проведенных исследованиях не изучались твердые конечные точки, связанные с исходом инсульта, а также не достаточное число пациентов, включённых в исследования, оснований для рекомендации применения препарата нет [28].

* Рекомендуется пациентам, которым не проводилась ТЛТ,  применение с первых суток   Этилметилгидроксипиридинасукцината для улучшения исходов.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарии.** С целью изучения эффективности и безопасности раннего применения мексидола в остром периоде ишемического инсульта (ИИ) проведено: мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое в параллельных группах исследование эффективности и безопасности препарата мексидол® (раствор для в/в и в/м введения / таблетки, покрытые оболочкой) для длительной последовательной терапии у пациентов с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах - (Э П И К А) [29]. В ходе клинического исследования с участием пациентов была оценена эффективность и безопасность длительной последовательной терапии препаратом Мексидол (раствор для в/в и в/м введения / таблетки, покрытые оболочкой) в сравнении с плацебо у пациентов с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах. Применение препарата Мексидол проводилось на фоне стандартной базисной терапии. В исследование был включен соответственно протоколу 151 пациент. Первичной конечной точкой исследования являлись результаты тестирования по шкале mRS на момент окончания курса терапии (в исследуемой и контрольной группах). Оценка изменения балла по шкале mRS на момент окончания терапии относительно исходного уровня (визит 1 – визит 5) выявила статистически значимые различия (p = 0,04) между группами терапии: в группе Мексидола значение составило 1,098; в группе плацебо – 1,460. Эти данные позволяют сделать вывод о большей эффективности. В качестве вторичных конечных точек в данном исследовании были выбраны результаты тестирования по следующим шкалам на момент окончания курса терапии (в исследуемой и контрольной группах): NIHSS (The National Institutes of Health Stroke Scale - шкала инсульта Национального института здоровья); BI (Barthel Index – индекс Бартел); Шкала Mini-Cog; FAB (Frontal Assessment Batter – набор тестов для оценки лобной дисфункции); Beck Depression Inventory (шкала депрессии Бека - тест-опросник депрессии); EQ-5D (EuroQoL Quality of Life Scale - опросник оценки качества жизни). Оценка изменения балла по шкале NIHHS на момент окончания терапии относительно исходного уровня (визит 1 – визит 5) выявила статистически значимые различия (p = 0,038) между группами терапии в субпопуляции пациентов с сахарным диабетом: в группе Мексидола значение составило 5,364; в группе плацебо – 4

**Список литературы**

1. ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double­Blind Actovegin): A Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment.Guekht A, Skoog I, Edmundson S, Zakharov V, Korczyn AD. Stroke. 2017 May;48(5):1262-1270. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014321. 40
2. Bereczki D, Fekete I. Vinpocetine for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;2008(1):CD000480. doi: 10.1002/14651858.CD000480.pub2
3. Zhang YS, Li JD, Yan C. An update on vinpocetine: New discoveries and clinical implications. Eur J Pharmacol. 2018 Jan 15;819:30-34. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.11.041
4. Bönöczk P, Panczel G, Nagy Z. Vinpocetine increases cerebral blood flow and oxygenation in stroke patients: a near infrared spectroscopy and transcranial Doppler study. Eur J Ultrasound. 2002 Jun;15(1-2):85-91. doi: 10.1016/s0929-8266(02)00006-x. Zhang W, Huang Y, Li Y, Tan L, Nao J, Hu H, Zhang J, Li C, Kong Y, Song Y. Efficacy and Safety of Vinpocetine as Part of Treatment for Acute Cerebral Infarction: A Randomized, Open-Label, Controlled, Multicenter CAVIN (Chinese Assessment for Vinpocetine in Neurology) Trial. Clin Drug Investig. 2016 Sep;36(9):697-704. doi: 10.1007/s40261-016-0415-x
5. Vas A, Gulyás B, Szabó Z, Bönöczk P, Csiba L, Kiss B, Kárpáti E, Pánczél G, Nagy Z. Clinical and non-clinical investigations using positron emission tomography, near infrared spectroscopy and transcranial Doppler methods on the neuroprotective drug vinpocetine: a summary of evidences. J Neurol Sci. 2002 Nov 15;203-204:259-62. doi: 10.1016/s0022-510x(02)00301-5. Szilágyi G, Nagy Z, Balkay L, Boros I, Emri M, Lehel S, Márián T, Molnár T, Szakáll S, Trón L, Bereczki D, Csiba L, Fekete I, Kerényi L, Galuska L, Varga J, Bönöczk P, Vas A, Gulyás B. Effects of vinpocetine on the redistribution of cerebral blood flow and glucose metabolism in chronic ischemic stroke patients: a PET study. J Neurol Sci. 2005 Mar 15;229-230:275-84. doi: 10.1016/j.jns.2004.11.053
6. Zhang F, Yan C, Wei C, Yao Y, Ma X, Gong Z, Liu S, Zang D, Chen J, Shi FD, Hao J. Vinpocetine Inhibits NF-κB-Dependent Inflammation in Acute Ischemic Stroke Patients. Transl Stroke Res. 2018 Apr;9(2):174-184. doi: 10.1007/s12975-017-0549-z
7. Белова Л. А., Машин В. В., Абрамова В. В., Сластен Е. Ю., Белов Д. В]. Эффективность кортексина в остром периоде полушарного ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(7):30-34. https://doi.org/10.17116/jnevro20181187130.
8. Машин В. В., Белова Л. А., Айзатуллин И. Ф., Павлова В. А., Сластен Е. В., Абрамова В. В., Белов Д. В. Оценка эффективности и безопасности применения лекарственного препарата Кортексин в комплексе реабилитационных мероприятий по вертикализации у пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(9):62-67. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911909162>.
9. Gusev EI, Skvortsova VI, Dambinova SA, Raevskiy KS, Alekseev AA, Bashkatova VG, Kovalenko AV, Kudrin VS, Yakovleva EV. Neuroprotective effects of glycine for therapy of acute ischaemic stroke. Cerebrovasc Dis. 2000 Jan-Feb;10(1):49-60.
10. Агафьина А., Коваленко А., Румянцева С. и др. Эффективность нейрометаболического протектора Цитофлавина у больных, перенесших ишемический инсульт, в раннем восстановительном периоде (многоцентровое рандомизированное исследование) // Врач. 2006. № 1. C. 60–65.
11. Сазонов И.Э., Кудинов А.А., Федотова Е.П. Изучение дозозависимого эффекта Цитофлавина в терапии острого периода ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117(2): 64-67. doi.org/10.17116/jnevro20171172164-67.
12. Muratov FK, Shermukhamedova FK, Batocyrenov BV, Haritonova TV. Influence of multimodal effect of cytoflavin in the acute brain stroke in patients with metabolic syndrome Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2016;116(12):44-47. doi: 10.17116/jnevro201611612144-47.
13. Odinak MM, Skvortsova VI, Vozniuk IA, Rumiantseva SA, Stakhovskaia LV, Klocheva EG, Novikova LB, Ianishevskiĭ SN, Golokhvastov SIu, Tsygan NV.Efficacy of cytoflavin in patients in the acute ischemic stroke Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2010;110 (12):29-36.
14. Румянцева С.А., Коваленко А.Л., ., Силина Е.В. и др. Эффективность комплексной антиоксидантной энергокоррекции разной длительности при лечении инфаркта головного мозга (результаты многоцентрового рандомизированного исследования). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; 115( 8): 45-52. doi: 10.17116/jnevro20151158145-52.
15. Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А. и др. Эффективность нейрометаболического протектора Цитофлавина при инфаркте мозга (многоцентровое рандомизированное исследование) Новые технологии, методы диагностики, лечения и профилактики. 2005; №1 (6):13-19.
16. Мазин П.В., Шешунов И.В., Мазина Н.К. Метааналитическая оценка клинической эффективности Цитофлавина при неврологических заболеваниях. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117( 3): 28-39. doi: 10.17116/jnevro201711731.
17. Citicoline for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Formal Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trials Julio J. Secades, José Alvarez-Sabín, José Castillo et al. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, Vol. 25, No. 8 (August), 2016: pp 1984–1996
18. Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Ferro J, Martínez-Vila E, Serena J, Segura T, Cruz VT, Masjuan J, Cobo E, Secades JJ; International Citicoline Trial on acUte Stroke (ICTUS) trial investigators. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). Lancet. 2012 Jul 28;380(9839):349-57. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60813-7. Epub 2012 Jun 11. PMID: 22691567.
19. Martí-Carvajal AJ, Valli C, Martí-Amarista CE, Solà I, Martí-Fàbregas J, Bonfill Cosp X. Citicoline for treating people with acute ischemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Aug 29;8(8):CD013066. doi: 10.1002/14651858.CD013066.pub2. PMID: 32860632; PMCID: PMC8406786.
20. Clark W.M., Wissman S., AlbersG.W. et al. Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator (Alteplasc) for Ischemic Stroke 3 to 5 Hours After Symptom Onset. The ATLANTIS Studv. J. Am. Med. Association 1999:282:21:2019-2026.
21. Warach S., Petligrew L.C., DasheJ.F. etal. Effect of cilicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Citicoline 010 Investigators. Ann. Neurol. 2000; 48: 5:713-722.
22. Одинак М.М, Вознюк И.А, Пирадов М.А., Румянцева С.А., Кузнецов А.Н., Янишевский С.Н., Голохвасгов С.Ю., Цыган Н.В.. Анналы НЕВРОЛОГИИ» Том 4. № 1, 2010 г.
23. CARS Muresanu D.F. et al. Cerebrolysin And Recovery after Stroke (CARS), Stroke 2016;47:151–159. <http://stroke.ahajournals.org/content/early/2015/11/12/STROKEAHA.115.009416.full.pdf+html>
24. Teasell R., Iruthayarajah J., Saikaley M, Longval M. Evidence based review of stroke rehabilitation (EBRSR) 19th Edition. 2019. P.209 <http://www.ebrsr.com/sites/default/files/EBRSR%20Handbook%20Chapter%204_Upper%20Extremity%20Post%20Stroke_ML.pdf>
25. Association of the Scienti.c Medical Societies in Germany. Rehabilitative Therapie bei Armparese nach Schlaganfall. der DGNR – Langversion. 2020. P. 204. <https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/080-001l_S3_Rehabilitative_Therapie_bei_Armparese_nach_Schlaganfall_2020-07.pdf>
26. EAN and EFNR guideline on pharmacological support in early motor rehabilitation after acute ischaemic stroke <https://doi.org/10.1111/ene.14936>.
27. Bornstein et al. 2017, Neurological Sciences S. 1-12., Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. Neurol Sci., vol. 39, pp. 629–40.  doi: <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3214-0>.
28. Gusev EI, Skvortsova VI, Miasoedov NF, Nezavibat'ko VN, Zhuravleva EIu, Vanichkin AV. Effectiveness of semax in acute period of hemispheric ischemic stroke (a clinical and electrophysiological study. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 1997;97(6):26-34.
29. Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, et al. The results of a randomized double-blind multicenter, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy and safety of Mexidol during long-term sequential therapy in patients in the acute and early recovery periods of hemispheric ischemic stroke (EPICA). Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2017;117(3):55-65.