

Церебролизин®

МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ

- ✧ Ургентная нейропротекция
- ✧ Расширенная нейрорегенерация



**Клиническое применение
при инсульте**



Церебролизин® (CEREBROLYSIN®)

Психостимулирующие и ноотропные препараты. Код АТХ N06BX. Раствор для инъекций. **1 мл раствора содержит** 215,2 мг концентрата Церебролизина (пептидного препарата, который производится из мозга свиней). **Показания:** органические, метаболические нарушения и нейродегенеративные заболевания головного мозга, особенно болезнь Альцгеймера; осложнения после инсульта, травматические повреждения головного мозга (состояния после оперативного вмешательства на мозге, закрытые черепно-мозговые травмы, сотрясение мозга). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к одному из компонентов препарата, эпилепсия, тяжелые нарушения функции почек. **Побочные реакции.** Побочные реакции в связи с терапией препаратом Церебролизин® отмечаются редко ($>1/10000$ – $<1/1000$) или имеют единичные случаи ($<1/10000$). При очень быстром введении возможны головокружение, тремор, головная боль, чувство жара, усиленное потоотделение, зуд, возможны макулопапулезная сыпь, крапивница, покраснение кожи, одышка и боль в груди. **Фармакологические свойства.** Церебролизин® стимулирует дифференциацию клеток и активирует механизмы защиты и восстановления, непосредственно влияет на нейрональную и синаптическую пластичность, что способствует улучшению когнитивных и двигательных функций. **Способ применения и дозы.** Препарат вводят внутривенно или внутримышечно. Длительность курса лечения и оптимальная ежедневная доза зависят от состояния больного, патологии, которая у него имеется, и его возраста. Чаще рекомендуемая продолжительность курса лечения составляет 10–20 дней. Эффективность терапии обычно возрастает при проведении повторных курсов. Лечение продолжают до тех пор, пока наблюдается улучшение состояния пациента вследствие терапии. **Категория отпуска.** По рецепту. **Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата.** **Информация для специалистов в области здравоохранения.** Р.с. МЗ Украины: №UA/9989/01/01 от 18.03.2014.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРГАНИЗАЦИЯ ПОМОЩИ ПРИ ОСТРОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ	4
СОПУТСТВУЮЩАЯ МУЛЬТИМОДАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ИНСУЛЬТЕ	6
НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЕ И «SONIC HEDGEHOG» ПУТИ СИГНАЛИЗАЦИИ КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ В ЛЕЧЕНИИ ИНСУЛЬТА	7
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА	9
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА	11
ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА	17
ЛИТЕРАТУРА	19

ОРГАНИЗАЦИЯ ПОМОЩИ ПРИ ОСТРОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Основными заданиями терапии инсульта является снижение инвалидизации и смертности среди пострадавших. Это достигается быстрым восстановлением кровотока в ишемизированном мозге (реперфузия), предотвращением распространения повреждений (нейропротекция), профилактикой рецидивирования инсульта и его вторичных осложнений.

¹ К трем основным элементам современного стандарта помощи при остром инсульте относят организованный процесс лечения, реперфузию и раннюю мобилизацию (рис. 1). Вместе с тем, появляются новые перспективные лекарственные средства, способные еще больше улучшать клинические результаты у пациентов с инсультом. Подобная сопутствующая мультимодальная терапии позволяет одновременно регулировать апоптотические процессы и стимулировать самовосстановление мозга после инсульта.

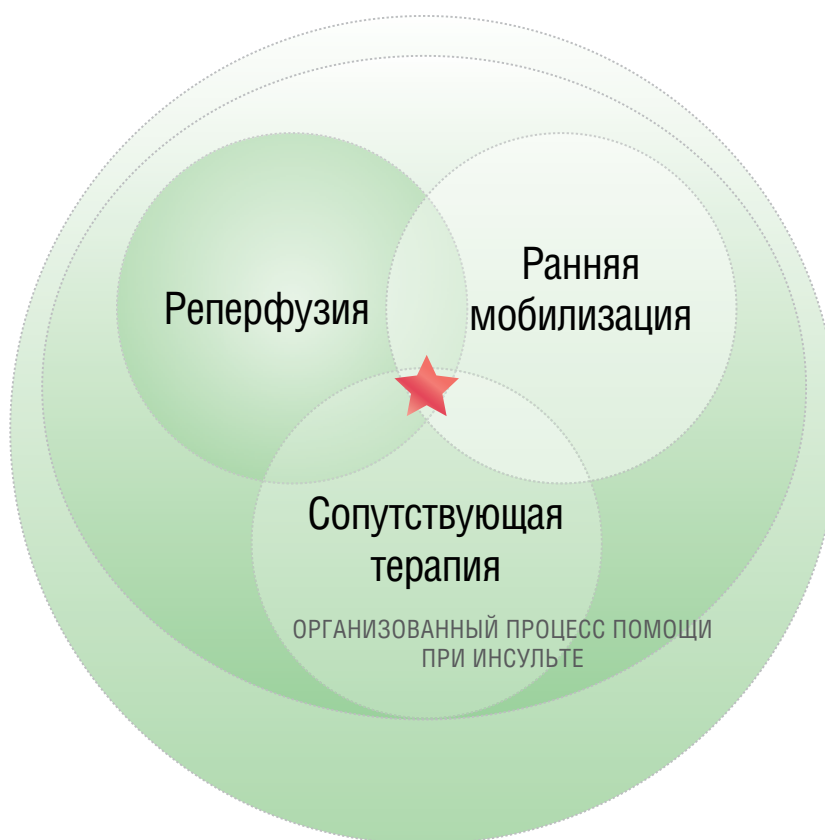


Рис. 1. Организация помощи при остром ишемическом инсульте

Организация помощи при инсульте

Уже доказано, что формирование инсультных блоков (инсультных отделений) позволяет успешно обеспечивать большую часть терапевтических потребностей пациентов с инсультом в остром и дальнейших периодах.

² Согласно современным взглядам, «пациенты с инсультами, получающие организованную стационарную помощь в инсультных блоках (инсультных отделениях), с большей вероятностью выживают, не нуждаются в посторонней помощи и живут дома не менее 1 года после инсульта. Указанные преимущества были наиболее выражены в блоках, расположенных в отдельных палатах. Не выявлено систематического увеличения длительности пребывания пациентов в стационаре».

Реперфузия

¹ Было показано, что реперфузионная терапия (комбинированный тканевой активатор плазминогена (rt-PA), инструментальные вмешательства) является полезной и эффективной при условии наиболее раннего применения. Реперфузия обеспечивает более ускоренную и полноценную функциональную реабилитацию пациента. Однако следует отметить, что для получения лучших клинических результатов у большего количества пациентов этот лечебный подход требует «тщательной настройки». Для получения оптимальных результатов можно комбинировать реперфузионную терапию с фармакологическими средствами, которые потенциально повышают ее эффективность, безопасность и широту ее терапевтического временного окна.

Ранняя мобилизация (РМ)

^{1,3} Современные данные свидетельствуют о том, что РМ снижает риск развития серьезных осложнений и улучшает функциональные результаты лечения пациентов с инсультом в том случае, если ее начинают в течение узкого временного окна – 4 часа от появления первых симптомов. РМ рекомендуется в международных консенсусах и является безопасной для большинства пациентов с инсультом.



СОПУТСТВУЮЩАЯ МУЛЬТИМОДАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ИНСУЛЬТЕ

⁴ Результаты лечения в инсультных блоках свидетельствуют о том, что современная базовая терапия должна быть одновременно нацелена на разные патологические механизмы формирования инсульта (мультимодальный подход). Мультимодальные свойства наиболее эффективных средств сопутствующей терапии способны поддерживать естественные нейрозащитные и нейровосстановительные процессы, которые активируются вскоре после развития инсульта.

Необходимые свойства сопутствующей мультимодальной терапии

- Защита клеток мозга от вторичных повреждений и смерти
- Специфический механизм действия
- Безопасность при использовании
- Стимуляция/усиление естественных процессов восстановления

Значение для клинической практики

- На сегодняшний день единственной эффективной нейропротективной стратегией продолжает оставаться реперфузия (в основном, тромболизис). Эффективная сопутствующая терапия должна способствовать усилению эффектов реперфузии разными путями: увеличивать количество респондеров (то есть пациентов, с удовлетворительным эффектом от тромболитической терапии), повышать безопасность процедуры, расширять временное окно для введения альтеплазы, снижать частоту тяжелых осложнений, улучшать долгосрочные функциональные результаты.
- Процесс реабилитации необходимо начинать как можно раньше, включая раннюю и очень раннюю мобилизацию пациентов, поскольку это снижает частоту серьезных осложнений, улучшает результаты лечения и качество жизни пациентов. Эффективная сопутствующая терапия интенсифицирует реабилитацию пациентов, способствуя в первую очередь более ранней мобилизации и ускоренному снижению неврологического дефицита. Это, в свою очередь, влияет на снижение летальности и инвалидизации, сокращает расходы на госпитализацию, улучшает результаты реабилитации и качество жизни пациентов.

СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ (НТФ) И ГЕНА «SONIC HEDGEHOG» (Shh) КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ В ЛЕЧЕНИИ ИНСУЛЬТА

Нейротрофические факторы являются важными нейрорегуляторными молекулами нервной системы. Основными физиологическими функциями НТФ являются:

- регуляция процессов развития ЦНС
- сохранение надлежащего фенотипа зрелой нервной ткани и регуляция процессов пластичности
- управление эндогенными механизмами защиты поврежденной нервной ткани

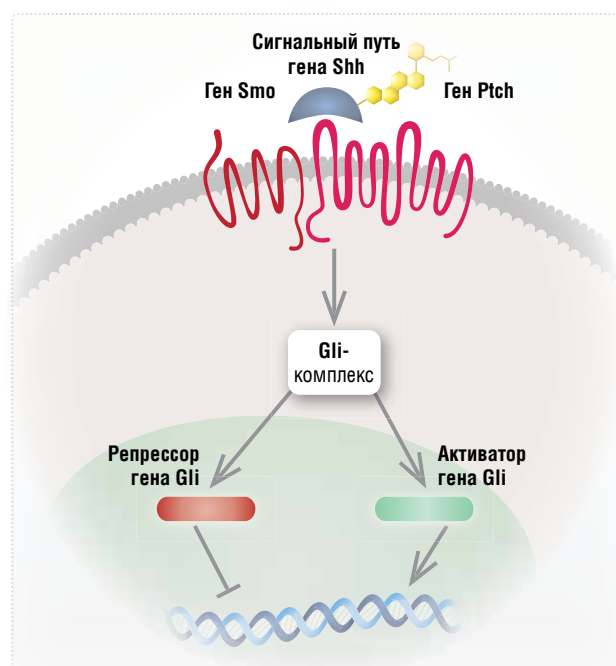


Рис. 2. Функции НТФ в нервной ткани

Shh-сигналинг ответственен за запуск дифференцирующих механизмов восстановления нервной ткани после повреждения

Его основная функция – стимуляция генной экспрессии, лежащей в основе восстановления нервной ткани

^{3,4,5} Средства, которые могут модулировать НТФ и Shh-сигналинг, считаются сегодня терапевтическими мишенями в создании новых методов комбинированной терапии при неврологических нарушениях



Комплекс генов Gli – транскрипционные факторы, которые активируются по сигнальному пути гена Shh и отвечают за экспрессию дифференцировочных генов, которые лежат в основе естественных восстановительных процессов

Рис. 3. Путь сигнальной трансдукции гена Shh

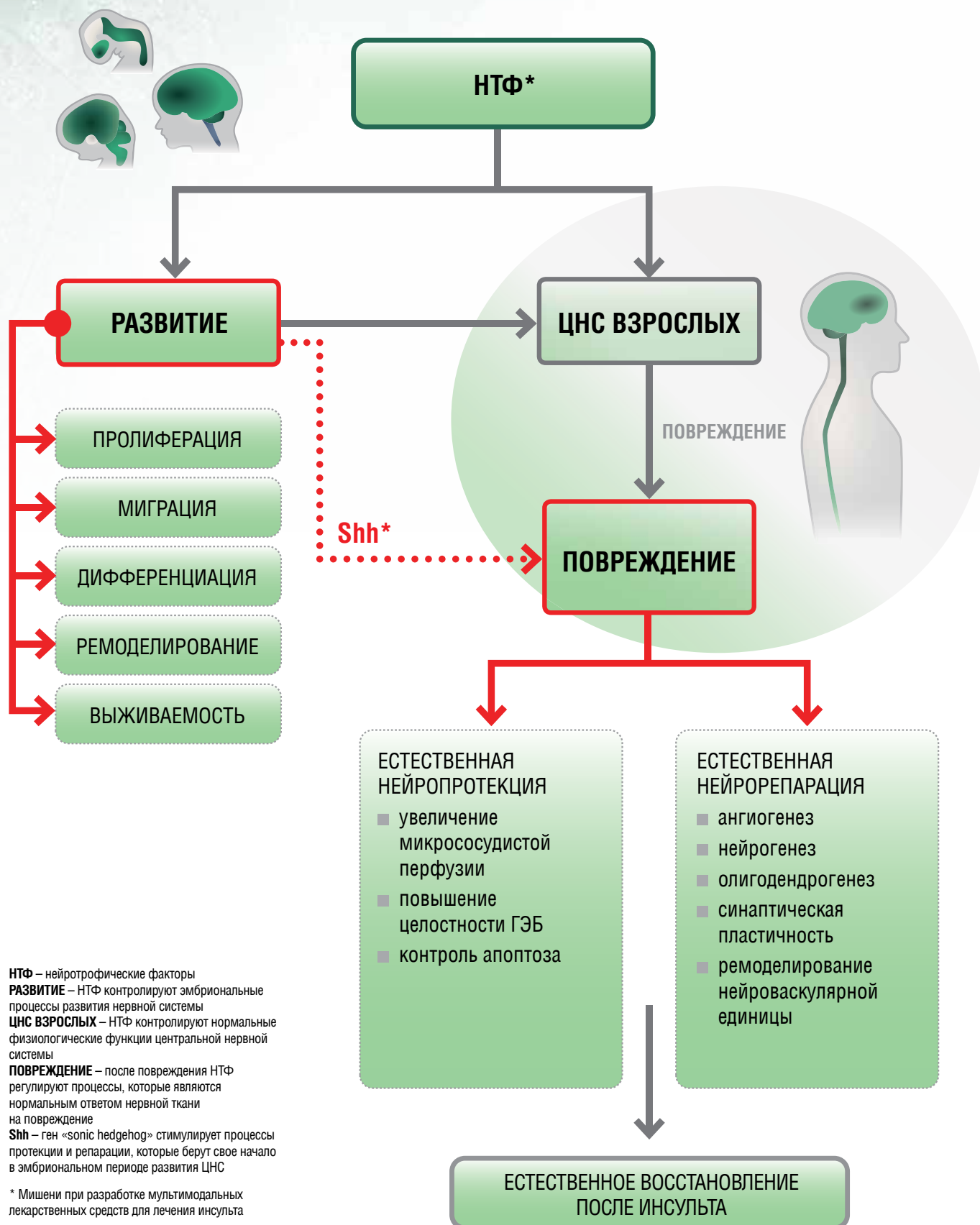


Рис. 4. Нейротрофический и «sonic hedgehog» пути сигнализации являются мишенями при разработке новых мультимодальных лекарственных средств, применяющихся в лечении инсульта

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА

Церебролизин® имитирует действие естественных нейротрофических факторов

⁶ Церебролизин® является нейропептидным препаратом, эффект которого подобен действию нейротрофических факторов; в нем содержится несколько фрагментов нейротрофических факторов, активирующих нейротрофические сигнальные пути

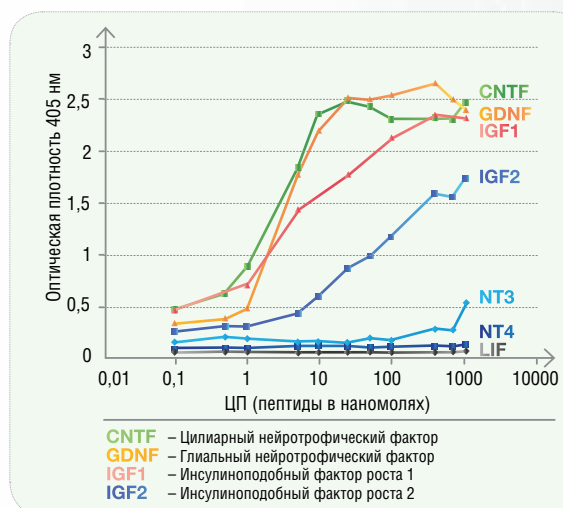


Рис. 5. Фрагменты НТФ, выявленные в Церебролизине

Церебролизин® стимулирует эндогенный синтез важных нейротрофических факторов

Стимулируя нейротрофические сигнальные системы, Церебролизин® усиливает естественную защитную реакцию нервной ткани на повреждение, что включает в себя увеличение синтеза НТФ^{7,8,9,10}

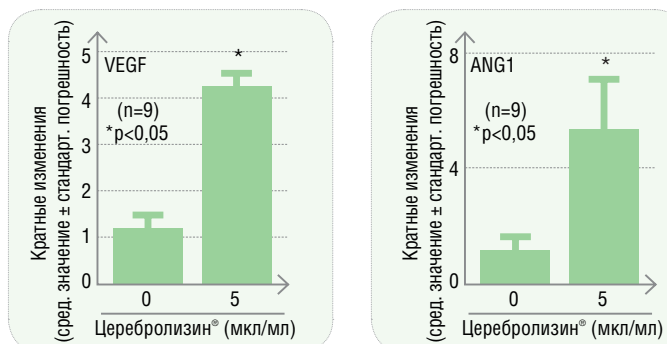


Рис. 6. Церебролизин® усиливает экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и ангиопоэтина-1 (ANG-1) в клетках эндотелия мозга (на графиках показаны уровни мРНК в эксперименте in vitro).

(М.Чопп, неопубликованные данные)

Церебролизин® стимулирует сигнальный путь гена Shh

Стимуляция сигнального пути гена Shh является ключом к инициации процессов восстановления после инсульта и травматического повреждения головного мозга (ТПГМ).

¹¹ Церебролизин® активирует сигнальный путь гена Shh, что приводит к усилению естественных восстановительных процессов (рис. 7).

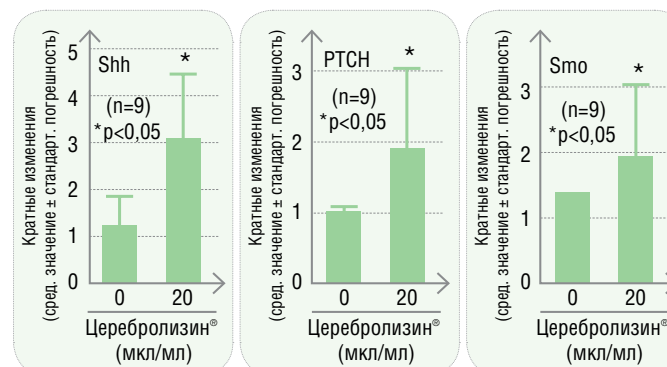


Рис. 7. Церебролизин® стимулирует экспрессию компонентов сигнального пути Shh в нервных клетках-предшественниках (на графиках показаны уровни мРНК в эксперименте in vitro)

(Жанг и соавт., 2013)

Церебролизин® стимулирует восстановление после инсульта

Церебролизин® является нейротрофическим мультимодальным препаратом, который действует через стимуляцию сигнальных путей нейротрофических факторов и Shh.

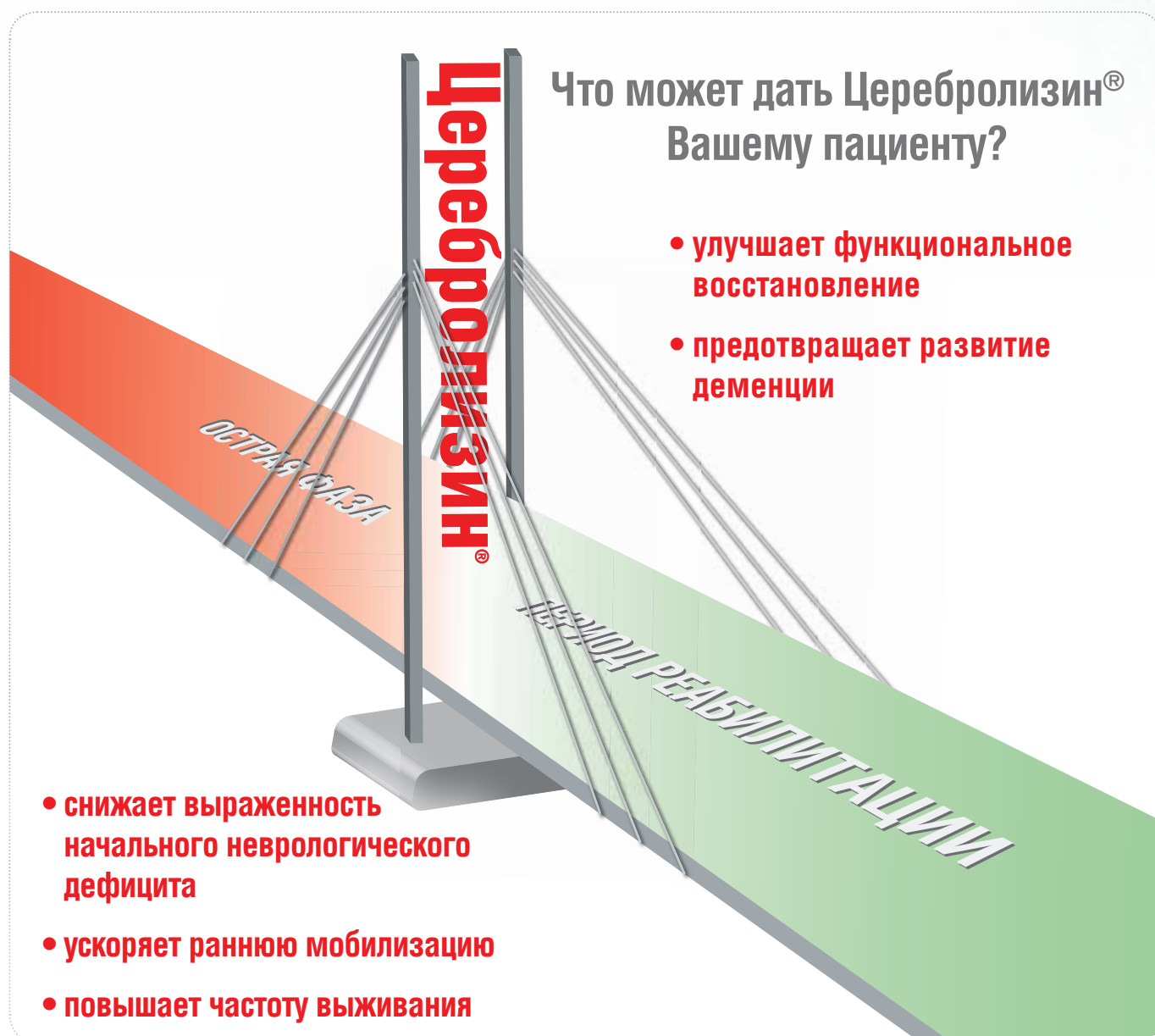
^{12,13} Церебролизин® регулирует процессы апоптоза и проявляет плейотропные нейропротекторные свойства на экспериментальных моделях неврологических нарушений. Церебролизин® усиливает естественные процессы восстановления нейроваскулярной единицы, что приводит к функциональным улучшениям.



Рис. 8. Церебролизин® стимулирует NTФ-сигналинг и Shh-сигналинг, что приводит к ускорению восстановления ткани мозга после повреждения

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА

Инсульт имеет два ключевых риска. Во-первых, он представляет угрозу для жизни пострадавших, поскольку суммарное влияние метаболических, структурных и функциональных нарушений часто приводит к серьезным осложнениям и смерти. Во-вторых, развивающаяся после перенесенного инсульта инвалидизация тяжелее по сравнению с любым другим заболеванием. Таким образом, инсульт может отрицательно сказываться не только на самих пациентах, перенесших его, но и на лицах, которые ухаживают за ними. Нейротрофическая мультимодальная терапия Церебролизин[®] направлена на улучшение прогноза для пациентов с первых часов инсульта и на ускорение их дальнейшего восстановления.

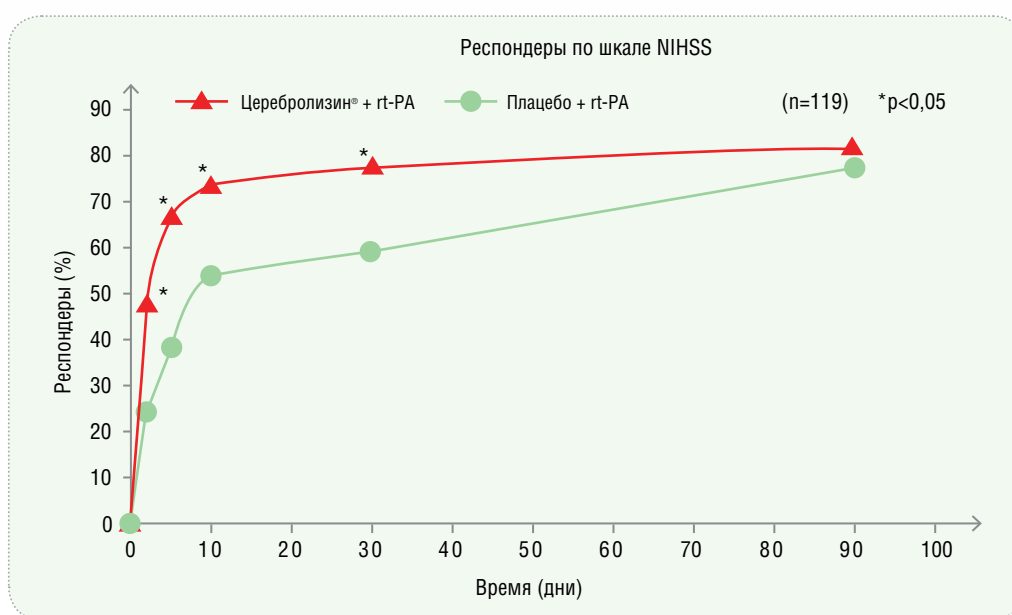


Симптомы инсульта гетерогенны, и пациенты с одними и теми же причинами инсульта имеют самую разнообразную симптоматику. Основная цель терапии инсульта – безопасное ускорение процесса реабилитации и возвращение жизни пациента к почти нормальному уровню с помощью курсового лечения и ухода (при необходимости). Мультимодальная терапия Церебролизин[®] в составе комплексной системы инсультной помощи ускоряет и расширяет реабилитацию при более тяжелой степени инсульта (<12 баллов по шкале NIHSS). Такая терапия способна «установить мост» между острой и восстановительной фазами лечения и может быть эффективной у большинства пациентов с инсультом.

Ургентная мультимодальная терапия Церебролизином улучшает восстановление после реперфузии

Тромболизис рассматривают как «золотой стандарт» терапии острого инсульта. Однако доступность и эффективность этой терапии все еще ограничена многими факторами. Поэтому крайне важно пытаться оптимизировать тромболизис с помощью эффективной и безопасной сопутствующей терапии.

¹⁶ Исследование Lang 2012 года было посвящено оценке эффективности Церебролизина, который вводится вместе с рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (rt-PA). Пациенты исследуемой группы получали Церебролизин® в дозе 30 мл/день (инфузию препарата начинали через 1 час после введения rt-PA). В результате было доказано, что уже через 2 дня от начала лечения Церебролизин® достоверно повышал число респондеров (оценка по шкале NIHSS) по сравнению с контрольной группой, где применялась монотерапия rt-PA (рис. 9).



(Lang и соавт., 2013)

Рис. 9. Оценка частоты респондеров по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS) в комбинированной (Церебролизин® + rt-PA; n=49) и плацебо (плацебо + rt-PA; n=51) группах. В анализ включены пациенты, которые придерживались протокола исследования (per protocol-популяция).

Результаты свидетельствуют о том, что сопутствующая терапия Церебролизином позволяет расширить терапевтические возможности тромболизиса у пациентов. Одним из существенных преимуществ быстрого уменьшения неврологических нарушений является ускорение ранней мобилизации. Это положительно влияет на степень тяжести осложнений, повышает выживаемость после инсульта. Реперфузию, раннюю мобилизацию и быстрый перевод на индивидуализированную, пациент-ориентированную реабилитацию легче выполнить как часть организованной системы помощи при инсульте. Таким образом, эффективность комбинированной терапии Церебролизином и rt-PA зависит от качества организованной системы помощи при инсульте. Комбинированная терапия Церебролизином и rt-PA приводит к более быстрому и более полному восстановлению и дополняет современные стандарты помощи при инсульте.

Церебролизин® расширяет терапевтические возможности тромболизиса, повышая потенциал функционального восстановления пациентов после инсульта

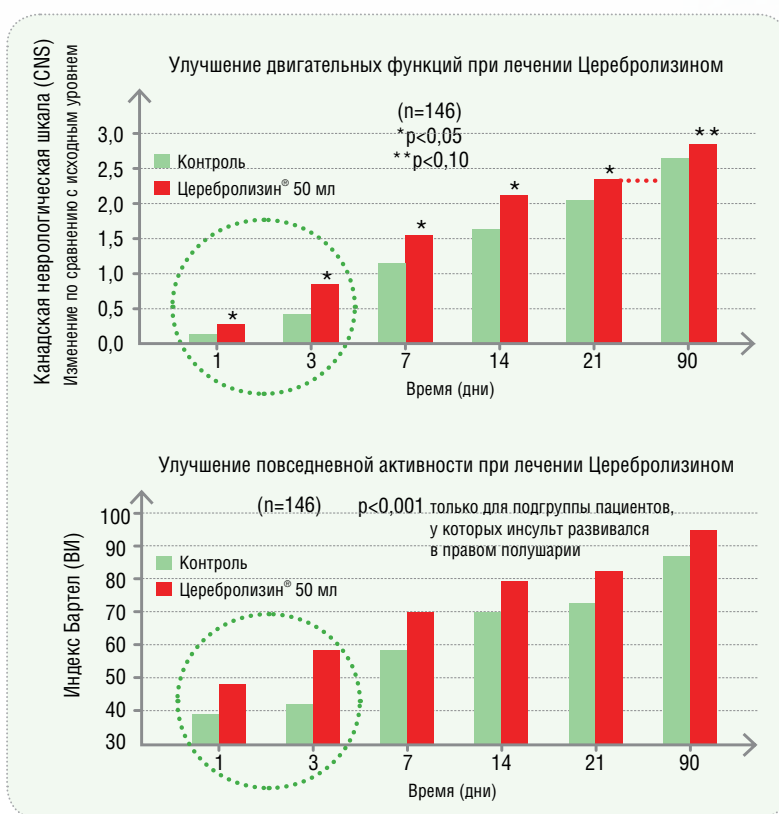
Церебролизин®

Ургентная мультимодальная терапия Церебролизин[®] улучшает раннюю реабилитацию после инсульта

¹⁷ Согласно руководствам АНСРР (Агентство по исследованиям и политике в сфере охраны здоровья), «скрининг для возможности включения в программы реабилитации должен быть выполнен настолько быстро, насколько позволяет неврологическое и медицинское состояние пациента».

¹⁸ В исследовании Ladurner 2005 года, в котором оценивали эффективность и безопасность 50 мл Церебролизина (ежедневные инфузии в течение 21 дня; лечение начинали в течение 24 часов от начала инсульта), было доказано, что такая терапия ускоряет восстановление двигательных функций, повседневной активности и когнитивных функций. Преимущество в группе Церебролизина было наиболее выражено в первые 3 дня от развития инсульта, что создает предпосылки для более ранней мобилизации. Стимуляция раннего восстановления Церебролизин[®] совпадает по времени с оптимальным терапевтическим окном для ранней мобилизации (рис. 10: кругами обведены данные, полученные в 1-й и 3-й день). Возможность синергического взаимодействия между физической активностью и медикаментозной терапией в периоде раннего восстановления требует дальнейшего исследования.

Пролонгированное лечение Церебролизин[®] улучшает функциональную динамику у пациентов в рамках программы реабилитации. У пациентов с инсультом, которые получали Церебролизин[®], наблюдается, по крайней мере на 1 неделю, ускорение восстановления двигательных функций, а также отмечается достоверно более быстрое улучшение повседневной активности по сравнению с пациентами из плацебо-группы. Они способны выполнять такие элементы повседневной активности, как уход за внешним видом, купание, одевание и обычные передвижения, с большей независимостью от посторонних лиц. Успешная и ранняя реабилитация пациентов с инсультом позволяет реинтегрировать их в общество. Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что лечение Церебролизин[®] способствует успешному выполнению реабилитационной программы.



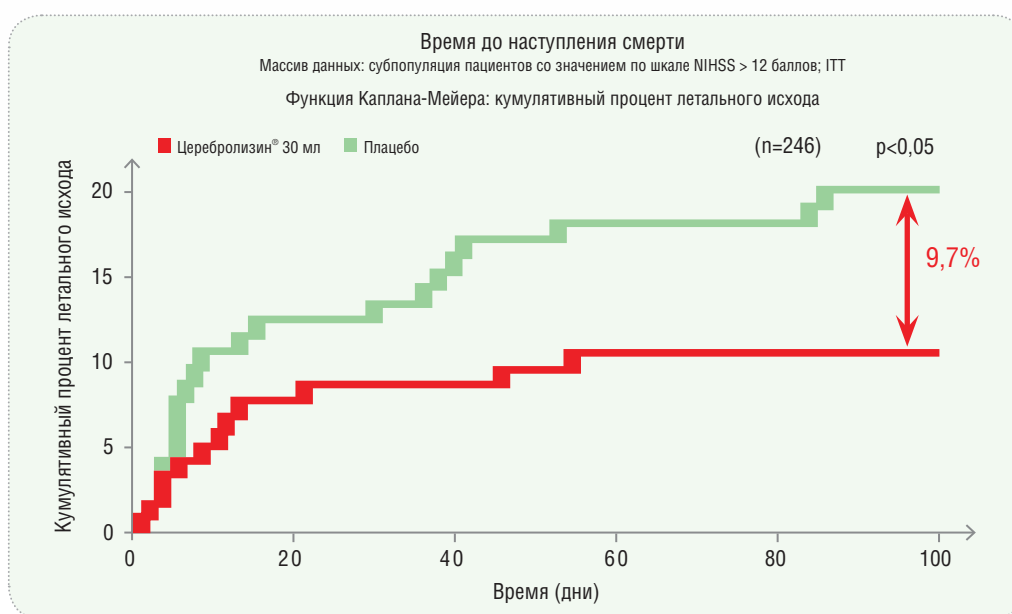
(Ladurner и соавт., 2005)

Рис. 10. Церебролизин[®] улучшает двигательные функции и повседневную активность. Данный паттерн раннего восстановления облегчает раннюю мобилизацию и ускоряет переход в фазу реабилитации. На рисунке период лечения – до 21-го дня, период наблюдения – до 90-го дня.

Пациенты, которые получают лечение Церебролизин[®], способны раньше начинать реабилитационные программы и выполнять их более качественно

Ургентная мультимодальная терапия Церебролизин® снижает уровень смертности в долгосрочном периоде

¹⁹ Heiss и соавт. провели многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование CASTA (Оценка эффективности и безопасности Церебролизина у пациентов с острым ишемическим инсультом в Азии), в которое были включены 1067 пациентов (intention-to-treat (ITT)-популяция – пациенты, которые получали хотя бы 1 инфузию тестируемых препаратов и у которых как минимум 1 раз была проведена оценка эффективности лечения) с клиническим диагнозом острого гемисферного ишемического инсульта. Ургентная терапия Церебролизин® в течение 10 дней (30 мл ежедневно) приводила к достоверному повышению частоты выживания среди пациентов со значением по шкале NIHSS выше 12 баллов (рис. 11). Кумулятивная летальность на 90-й день наблюдения на 9,7% была ниже при более тяжелых инсультах в группе с Церебролизин® по сравнению с плацебо-группой. Значение по модифицированной шкале Ренкина (mRS) также имело выраженную тенденцию к большему улучшению в группе Церебролизина (соотношение шансов (СШ) – 1,27; нижняя граница доверительного интервала (ДИ) – 0,90). **Церебролизин® повышает частоту выживания и улучшает функциональное восстановление, что связывают со способностью препарата ускорять восстановление после инсульта.**



(Heiss и соавт., 2012)

Рис. 11. Церебролизин® ускоряет восстановление после инсульта, снижает частоту серьезных осложнений и повышает частоту выживания до 90-го дня после инсульта

Церебролизин® повышает эффективность программы ранней физической реабилитации стационарных больных.

²⁰ Успех таких программ оценивается по уменьшению частоты тяжелых осложнений, полноте функционального восстановления и независимости от посторонних лиц. Благодаря мультимодальным свойствам Церебролизин® облегчает естественный переход фазы острой терапии в следующую фазу реабилитации.

Терапия Церебролизин® снижает летальность и улучшает реабилитацию пациентов с тяжелым инсультом (больше 12 баллов по шкале NIHSS)

Мультиmodalная терапия Церебролизином предотвращает развитие когнитивных нарушений после инсульта

Инвалидизация после инсульта требует от неврологической науки поиска путей компенсации или адаптации к функциональному неврологическому дефициту. Одним из наиболее частых осложнений является сосудистая деменция – ее распространенность через несколько месяцев после развития инсульта составляет почти 30%. Причиной зачастую является повреждение зоны коры головного мозга, которая отвечает за обучение, память и речь.

²¹ В исследовании (Гехт, 2011) эффективности Церебролизина у пациентов с сосудистой деменцией было показано, что его влияние на общее функционирование является настолько же выраженным и длительным, как и влияние на когнитивные функции и повседневную активность (рис. 12).

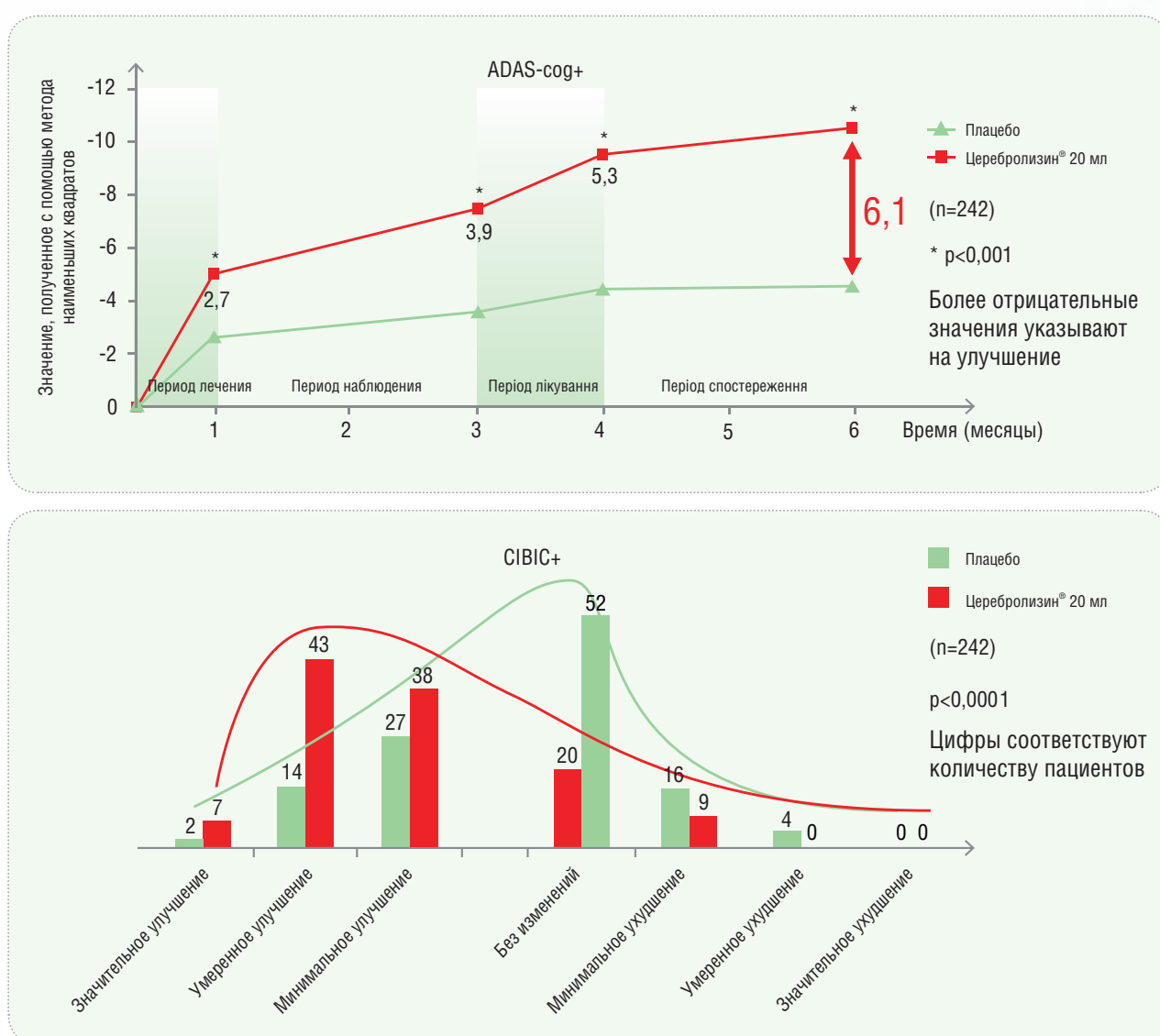


Рис. 12. Лечение Церебролизином сосудистой деменции. Нейротрофическая терапия приводит к существенному улучшению когнитивных функций и общего функционирования по данным шкалы ADAS-cog+ (Шкала оценки тяжести болезни Альцгеймера с когнитивной подшкалой) и CIBIC+ (Шкала оценки состояния пациента на основании мнения врача и лиц, которые ухаживают за пациентом) соответственно

Эти данные были подтверждены результатами недавно проведенного метаанализа, выполненного Chen и соавт., в который было включено шесть рандомизированных контролируемых исследований (597 пациентов).²² Доказано положительное влияние Церебролизина на общие когнитивные функции по оценке по MMSE (Короткая шкала оценки психического статуса) и ADAS-cog+. Препарат также улучшал общее функционирование пациентов, о чем свидетельствуют соответствующие частоты респондеров.

Лечение Церебролизином, которое проводится после завершения острого периода, может быть расширено до длительной курсовой терапии. НТФ в составе Церебролизина способствуют модуляции регуляторных нейротрофических процессов, необходимых для противодействия патофизиологическим каскадам и стимуляции естественных репаративных процессов головного мозга после инсульта.

Церебролизин® эффективно улучшает нейротрофическую регуляцию ЦНС и способствует более полноценной реабилитации пациентов после инсульта



Церебролизин®

**Безопасная нейротрофическая стимуляция естественного
восстановительного потенциала Вашего пациента с инсультом**

ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА

Данные рандомизированных контролируемых клинических и постмаркетинговых исследований, база данных фармакологического надзора компании «ЕВЕР Нейро Фарма» подтверждают надлежащий профиль клинической безопасности Церебролизина.

При использовании Церебролизина в комплексе с антидепрессантами или ингибиторами моноаминоксидазы необходимо учитывать возможный аддитивный синергизм. В этом случае рекомендуется снизить дозу антидепрессанта.

Исходя из научных и клинических данных и токсикологического профиля, можно сделать вывод о том, что Церебролизин® безопасен при его правильном, в соответствии с инструкцией, применении.

РЕКОМЕНДАЦИИ ОТНОСИТЕЛЬНО ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВАНИЯ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА

Острая фаза:

начинайте лечение как можно раньше (оптимально в течение 6 часов после развития инсульта) и продолжайте, пока пациент получает интенсивную терапию

- рекомендованная доза: 10–50 мл/день
- длительность лечения: 10 дней

Фаза реабилитации:

Ранний период реабилитации:

начинайте лечение сразу после выхода из острой фазы, для создания «терапевтического мостика» между ургентной терапией и программой реабилитации

- рекомендованная доза: 10–30 мл/день
- длительность лечения: до 20 дней после инсульта

Поздний период реабилитации:

повышайте эффективность реабилитационной программы

- рекомендованная доза: 10–30 мл/день
- длительность лечения: в течение всей реабилитационной программы
- режим лечения: 5 дней в неделю в течение 4 недель (один курс терапии); 2–4 курса в год

Поздний период реабилитации с диагностированной сосудистой деменцией:

начинайте лечение сразу после установления диагноза

- рекомендованная доза: 10–30 мл/день
- длительность лечения: определяется индивидуально, в зависимости от клинической ситуации
- режим лечения: 5 дней в неделю в течение 4 недель (один курс терапии); 2–4 курса в год

Рекомендуемый путь введения: внутривенная инфузия на физиологическом растворе (50–100 мл)

ЛИТЕРАТУРА

1. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke, <http://stroke.ahajournals.org/content/early/2013/01/31/STR.0b013e318284056a>
2. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD000197
3. Van Wijk R., Cumming T., Churilov L., Donnan G., Bernhardt J., An early mobilization protocol successfully delivers more and earlier therapy to acute stroke patients: further results from phase II of AVERT, *Neurorehabil Neural Repair* 2012;26:20-6
4. Rogalewski A., Schneider A., Ringelstein B.E., Schditz R.W., Toward a Multimodal Neuroprotective Treatment of Stroke, *Stroke*, 2006;37:1129-1136
5. Gould T.W. and Oppenheim R.W., Motor Neuron Trophic Factors: Therapeutic Use in ALS?, *Brain Res Rev* 2011; June24;67(1-2):1-39
6. Muresanu D., *Neurotrophic Factors* 2003; Libripress SRL, Bucharest
7. Finklestein S.P. and Ren J.M., Growth factors as treatments for stroke, *Brain Repair After Stroke*, Cambridge University Press 2010
8. Chen H., Tung Y.C., Li B., Iqbal K., Grundke-Iqbal I., Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis, *Neurobiology of Aging* 2007;28(8):1148-11623
9. Alvarez A., Sampedro C., Cacabelos R., Linares C., Aleixandre M., Garcha-Fantini M. and Moessler H., Reduced TNF- α and increased IGF-I levels in the serum of Alzheimer's disease patients treated with the neurotrophic agent Cerebrolysin, *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2009;12:867-872
10. Selianina N.V., Karakulova I.V., The effect of neurotrophic treatment on the activation of reparative processes in patients with acute traumatic brain injury, *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova* 2012;112(5):46-9; *CNS Neurol Disord Drug Targets* 201;Feb;11(1):40-9
11. Menon P.K., Muresanu D.F., Sharma A., Müssler H., Sharma H.S., Cerebrolysin, a mixture of neurotrophic factors induces marked neuroprotection in spinal cord injury following intoxication of engineered nanoparticles from metals
12. Ubhi K., Rockenstein E., Vazquez-Roque R., Mante M., Inglis C., Patrick C., Adame A., Fahnestock M., Doppler E., Novak P., Moessler H. and Masliah E., Cerebrolysin Modulates Pronerve Growth Factor/Nerve Growth Factor Ratio and Ameliorates the Cholinergic Deficit in a Transgenic Model of Alzheimer's Disease, *Journal of Neuroscience Research* 2013;91:167-177
13. Zhang L., Chopp M., Meier D.H., Winter S., Wang L., Szalad A., Lu M., Wei M., Cui Y., Zhang Z.G., Sonic Hedgehog Signaling Pathway Mediates Cerebrolysin-Improved Neurological Function After Stroke, *Stroke*; 2013 May 21; [Epub ahead of print]
14. Bornstein N., Poon W.S., Allegri R.F., Guekht A., Masliah E., Днєз-Теједор Е., Thome J., Doppler E., Cerebrolysin: a review of a neurothrophic treatment strategy in acute and chronic neurological disorders, *Drugs of Today* 2012, 48(Supplement A):43-61
15. Chopp M. and Li Y., Stimulation of plasticity and functional recovery after stroke-cell-based and pharmacological therapy, *European Neurological Review*. 2011;6(2):97-100
16. Lang W., Stadler C.H., Poljakovic Z., Fleet D. and the Lyse Study Group, A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in acute ischaemic hemispheric stroke, *Int J stroke* 2013; Feb;8(2):95-104
17. Gresham G.E., Duncan P.W., Stason W.B., et al. Post-Stroke Rehabilitation. Clinical Practice Guideline, No. 16. Rockville, Md: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research; May 1995, AHCPR Publication No. 95-0662
18. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H., Neuroprotective Treatment with Cerebrolysin in Patients with Acute Stroke: a randomised controlled trial, *J Neural Transm*, 2005;112:415-28
19. Heiss W.D., Brainin M., Bornstein N., Tuomilehto J. and Hong Z., Cerebrolysin in Patients With Acute Ischemic Stroke in Asia: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial. *Stroke* 2012, 43(6): 630-637
20. Evans R.L., Connis R.T., Hendricks R.D., Haselkorn J. K., Multidisciplinary rehabilitation versus medical care: a meta-analysis, *Soc Sci Med*, 1995;40:1699-1706.
21. Guekht A.B., Moessler H., Novak P.H., Gusev E.I., Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2011;20(4):310-8
22. Chen N., Yang M., Guo J., Zhou M., Zhu C., He L., Cerebrolysin for vascular dementia (Review), Published by John Wiley & Sons, Ltd., Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration



Украина, г. Киев, 04070, ул. Набережно-Крещатицкая, 9, офис 5-А
Тел.: (044) 545 77 10, факс: (044) 224 57 46(7)