

## Эффективность препарата диваза в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта

О.А. МУДРОВА\*, Н.Б. ШЕКОЛОВА, Ф.А. БОРИКОВ

ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ, кафедра неврологии и курсом реабилитации, Пермь

**Цель исследования** — оценить эффективность препарата диваза для коррекции когнитивных и эмоциональных нарушений у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (ИИ). **Материал и методы.** Обследованы 60 пациентов в возрасте от 45 до 64 лет, перенесшие ИИ. В основную группу вошли 30 больных, которые с 21-го дня инсульта в течение 12 нед получали дивазу по 2 таблетке 3 раза в день в сочетании с базисной терапией; группа сравнения, состоящая из 30 больных, получала только базисную терапию. Эффективность лечения оценивалась по нескольким психометрическим шкалам трижды: при включении в исследование (21-й день инсульта), через 3 и 12 нед. **Результаты.** Прием дивазы способствовал достоверному улучшению когнитивного статуса (по данным шкалы MMSE) и снижению тревожной симптоматики (по данным шкалы тревоги Гамильтона) уже через 3 нед лечения; данная тенденция сохранялась и углублялась через 12 нед терапии. Коррекция когнитивного и эмоционального потенциала способствовала достоверному повышению качества жизни (по данным шкалы SS-QOL) пациентов основной группы. Препарат хорошо переносили все пациенты, он не имел побочных эффектов. **Заключение.** Диваза может применяться у пациентов в раннем восстановительном периоде ИИ в качестве ноотропного, вазоактивного и антиоксидантного препарата.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, ранний восстановительный период, диваза.

## The efficacy of divasa in the early recovery period of ischemic stroke

O.A. MUDROVA, N.B. SOKOLOV, F.A. BORIKOV

Department of Neurology with a course of rehabilitation Medical University «Perm State Medical University. Academician EA Wagner's «Ministry sensibly-escort of the Russian Federation, Perm

**Objective.** To evaluate the efficacy of the drug divasa in treatment of cognitive and emotional disorders in patients in the early recovery period of ischemic stroke (IS). **Material and methods.** The study included 60 patients, aged from 45 to 64 years, in the early recovery period of IS. The main group ( $n=30$ ) received divasa in the dose of 2 tablets three times a day for 12 weeks in the combination with standard treatment, patients of the comparison group ( $n=30$ ) received only standard treatment. Treatment efficacy was assessed using psychometric scales at baseline (21<sup>st</sup> day after stroke onset), in 3<sup>rd</sup> and 12<sup>th</sup> weeks of the study. **Results.** Divasa significantly improved cognitive status as assessed with MMSE and reduce anxiety symptoms according to the Hamilton anxiety scale after three weeks of treatment. This statistically significant trend was observed after 12 weeks treatment. Correction of cognitive and emotional capacities contributed to a significant increase in quality of life (SS-QOL) in patients of the main group. The drug was well-tolerated by all patients and had no side-effects. **Conclusion.** Divasa can be used in patients in the early recovery period of IS as the drug with nootropic, vasoactive and antioxidant properties.

**Keywords:** early recovery period of ischemic stroke, divasa.

Ишемический инсульт (ИИ) в любом возрасте может вызывать когнитивные, эмоциональные и двигательные нарушения, приводящие к инвалидизации и снижению качества жизни пациентов. Эмоционально-личностные расстройства снижают эффективность проводимой терапии и приверженность к лечению. В связи с этим необходим поиск высокоэффективных и безопасных препаратов, позволяющих скорректировать возникшие нарушения [1, 2]. При этом высока потребность в лекарственных средствах, направленных как на восстановле-

ние утраченных функций нейронов, так и на улучшение кровообращения мозга [3, 4]. Среди ноотропных, вазоактивных препаратов с антиоксидантными свойствами последнего поколения этому требованию в полной мере отвечает диваза.

Диваза — комбинированный препарат, механизм действия которого обусловлен входящими в его состав релиз-активными антителами к мозгоспецифическому белку S-100 (P-A AT S-100) и релиз-активными антителами к эндотелиальной NO-синтазе (P-A AT eNOS) [5, 6].

Известно, что мозгоспецифические белки группы S-100 принимают участие в сопряжении синаптических и метаболических процессов, способствуют восстановлению нейрональной пластичности, повышают активность стресслимитирующих систем мозга. Регуляторное воздействие PA-AT S-100 приводит к улучшению результатов терапии хронической цереброваскулярной болезни, а именно к росту когнитивного потенциала и уменьшению тревожной симптоматики [7, 8].

Второй компонент дивазы — PA-AT eNOS модулирует функциональную активность эндотелиальной NO-синтазы, являющейся ключевым представителем среди регуляторов тонуса церебральных сосудов. Имеются данные, что при ИИ в рамках концепции эндотелиальной дисфункции наблюдается дефицит оксида азота (NO). Под действием PA-AT eNOS повышается активность эндотелиальной NO-синтазы, которая восстанавливает выработку эндотелием нормального количества NO, тем самым устраняя эндотелиальную дисфункцию [9—11]. Таким образом, диваза обладает способностью влиять на NO-зависимую вазодилатацию [12].

Совместное использование компонентов дивазы сопровождается усилением нейропротективной активности, синергическим влиянием на нейрональную пластичность, вследствие чего происходят восстановление процессов обучения и памяти, уменьшение когнитивных нарушений, повышение умственной работоспособности, нормализация эмоционального статуса у пациентов с различной степенью ишемического повреждения головного мозга [13, 14].

Результаты применения PA-AT S-100 при хронической ишемии головного мозга представлены в ряде исследований. В работе Б.М. Доронина и соавт. [7] на фоне применения в течение 8 нед PA-AT S-100 отмечалось достоверное снижение проявлений тревоги и депрессии, улучшение памяти, скорости выполнения психометрических тестов, а также повышение качества жизни пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I—II степени.

Ряд авторов [8, 15] изучали эффективность применения PA-AT S-100 у больных с транзиторными ишемическими атаками, сопровождающимися эмоциональными нарушениями. Ими доказано, что PA-AT S-100 уменьшают тревожность, при этом анксиолитический эффект оказался сопоставим с таковым при применении феназепам, с лучшей переносимостью и без возникновения лекарственной зависимости. Следует отметить, что при применении PA-AT S-100 не было зафиксировано затормаживающего и миорелаксанта действия, не наблюдалось отрицательной динамики лабораторных показателей, также отсутствовали случаи лекарственного взаимодействия с другими препаратами [16].

В ряде работ было показано, что в процессе лечения препаратом, содержащим PA-AT eNOS, происходит достоверное увеличение прироста диаметра плечевой артерии за счет эндотелий-зависимой вазодилатации и нормализации функции эндотелия [17—20].

В других исследованиях дивазы в терапии хронической ишемии головного мозга была доказана высокая эффективность в отношении уменьшения тревожно-депрессивных и астенических расстройств, достигших достоверно значимых различий к 4-й неделе приема препарата. Ноотропный эффект дивазы в виде повышения качества и скорости выполнения психометрических тестов имел высокую достоверность уже ко 2-му месяцу терапии [21].

Помимо снижения тревожно-астенических проявлений, у пациентов отмечалось влияние на систему гемостаза достоверное уменьшение и нормализация уровней фактора Виллебранда и фибриногена в плазме крови, что предполагает терапевтическое влияние дивазы на патогенетические механизмы хронической цереброваскулярной болезни [22].

Таким образом, имеющиеся результаты исследований свидетельствуют об эффективности дивазы на этапе формирования хронической цереброваскулярной недостаточности, при этом работ, посвященных влиянию препарата на цереброваскулярный резерв после сосудистой катастрофы, недостаточно [23].

Цель настоящего исследования — оценка эффективности применения препарата диваза для коррекции когнитивных и эмоциональных нарушений у пациентов в раннем восстановительном периоде ИИ, находящихся на санаторно-курортном этапе реабилитации.

## Материал и методы

Представлены результаты клинического применения дивазы у пациентов в раннем восстановительном периоде ИИ, находящихся на санаторно-курортном этапе реабилитации («Усть-Качка», Пермский край). Диваза назначалась пациентам с 21-го дня от начала ИИ, диагностированного в сосудистом отделении Пермского края медико-санитарной части №6 по результатам клинико-инструментального мониторинга. Всего были обследованы 60 пациентов. Они были рандомизированы в две группы: основная группа, в которую вошли 30 больных, в течение 12 нед получавших дивазу по 2 таблетки 3 раза в сутки в сочетании с базисной терапией. Группа сравнения состояла из 30 пациентов, которым были назначены только базисные препараты. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, характеристике ишемических поражений.

Возраст больных был от 45 до 64 лет, большая часть пациентов были в возрасте 52—61 года (66%

мужчины). Средний возраст пациентов основной группы составил  $56,8 \pm 4,81$  года, группы сравнения —  $58,1 \pm 6,07$  года.

**Критериями включения** в исследование являлись следующие: наличие клинических проявлений ИИ; умеренные когнитивные нарушения; компенсированная соматическая патология; отсутствие психических и онкологических заболеваний; согласие пациента принимать участие в исследовании.

**Критерии исключения:** перенесенные ранее острые нарушения мозгового кровообращения со стойким неврологическим дефицитом; выраженные когнитивные нарушения; перенесенные тяжелые травматические или воспалительные заболевания головного мозга; опухоли головного мозга; злоупотребление алкоголем; наркотическая зависимость; нежелание пациента участвовать в исследовании.

Базисная терапия включала гипотензивные, антиагрегантные, гиполипидемические и сахароснижающие средства (по показаниям). Исключались психотропные препараты, вертиголитики, модуляторы синтеза оксида азота (NO) и донаторы оксида азота (за исключением использования нитратов при приступе стенокардии), эстрагены, гестагены, а также другие релиз-активные препараты (тенотен, пропротен-100, колофорт, артрофоон, анаферон и др.).

Наряду с рутинным соматоневрологическим обследованием использовались опросники: междисциплинарный по изучению депрессии (Center of Epidemiological Studies-Depression scale — CES-D) (0—17 баллов — норма; 18—26 баллов — легкая депрессия; 27—30 баллов — депрессия средней тяжести; 31 балл и выше — тяжелая депрессия), шкала Гамильтона для оценки тревоги (Hamilton anxiety scale — HAM-A) (17 баллов и менее — отсутствие тревоги, 18—24 балла — средняя выраженность тревожного расстройства, 25 баллов и выше — тяжелая тревога), шкала оценки качества жизни при инсульте (Stroke Specific Quality of Life Scale (SS-QOL) (максимальное значение — 240 баллов), исследование когнитивного состояния по шкале MMSE (28—30 баллов — нет когнитивных нарушений; 24—27 баллов — умеренные когнитивные нарушения; 20—23 балла — деменция легкой степени выраженности; 11—19 баллов — деменция умеренной степени выраженности; 0—10 баллов — тяжелая деменция).

Прием дивазы хорошо переносился больными и ни один из пациентов не отказался от его применения. За период наблюдения 2 пациента основной группы выбыли из исследования в связи с переездом.

Дизайн исследования включал скрининг (сбор анамнеза, жалоб, оценка соматоневрологического статуса, определение соответствия критериям включения/исключения, оценка по шкалам MMSE, NIHSS, HAM-A, CES-D, SS-QOL, а также ЭКГ, лабораторные исследования и оценка безопасности проводимой терапии) и повторные осмотры через 3 и 12 нед (оценка соматоневрологического статуса, когнитивного по MMSE, тревоги по HAM-A, депрессии по CES-D, качества жизни по SS-QOL, ЭКГ, лабораторные исследования, оценка безопасности проводимой терапии) (табл. 1).

Среди пациентов основной группы ИИ в вертебрально-базиллярной системе локализовался у 14 пациентов, в левом полушарии — у 9, в правом — у 7. Среди подтипов преобладал атеротромботический инсульт 18 (60%) наблюдений. Лакунарный и кардиоэмболический инсульты встречались реже — в 8 (26,7%) и 4 (13,3%) наблюдениях соответственно. В 60% случаев пациенты поступали позже 3 ч от начала заболевания. В неврологическом статусе доминировала симптоматика в виде центрального гемипареза (21 больной), гемигипестезии (9 больных), нарушений речи (5 больных), вестибуло-атактического синдрома (15 больных).

Все больные страдали артериальной гипертензией; дислипидемия была выявлена у 24 пациен-

Таблица 1. Дизайн исследования

Процедура	1-й визит/скрининг (21-й день от ИИ)	2-й визит (3 нед лечения)	3-й визит (12 нед лечения)
Сбор анамнеза	+	—	—
Сбор жалоб	+	—	—
Оценка соматоневрологического статуса	+	+	+
Определение соответствия критериям включения/исключения	+	—	—
MMSE	+	+	+
Шкала NIHSS	+	—	—
Шкала HAM-A	+	+	+
Междисциплинарный опросник CES-D	+	+	+
Шкала SS-QOL	+	+	+
ЭКГ-исследование	+	+	—
Лабораторные исследования (ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови)	+	+	+
Оценка безопасности проводимой терапии дивазой	+	+	+

тов, патология брахиоцефальных сосудов — у 18, сахарный диабет 2-го типа — у 12, ожирение — у 11. При поступлении в отделение средняя величина систолического артериального давления составила  $164,0 \pm 21,14$  мм рт.ст., диастолического —  $91,25 \pm 11,48$  мм рт.ст., ЧСС —  $75,45 \pm 8,56$  уд. в минуту.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью программы Statistica 6.0. Статистически достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

У пациентов основной группы на фоне лечения дивазой отмечался выраженный регресс жалоб. Больных значительно реже стали беспокоить раздражительность, плохое настроение, улучшились память и работоспособность.

Исходно пациенты обеих групп при оценке эмоциональных нарушений с помощью шкалы HAM-A имели лишь умеренно выраженную тревожную симптоматику. Так, у пациентов основной группы при 1-м визите уровень тревожности составил  $18,95 \pm 2,04$  балла, у пациентов группы сравнения —  $19,85 \pm 2,43$  балла. По результатам опросника CES-D средний балл у пациентов обеих групп соответствовал норме (табл. 2). При 2-м визите (через 3 нед лечения дивазой) у больных основной группы отмечалось достоверное снижение тревоги с  $18,95 \pm 2,04$  до  $8,84 \pm 0,93$  балла ( $p < 0,05$ ). У пациентов группы сравнения, получающих только курс базовой терапии, темпы снижения уровня тревоги были значительно ниже — с  $19,85 \pm 2,43$  до  $12,23 \pm 1,72$  балла (табл. 3). К 3-му визиту (через 12 нед лечения дивазой) уровень тревоги продолжал уменьшаться. Достоверные различия имелись с показателями группы сравнения при 2-м и 3-м визитах ( $p < 0,05$ ).

При субъективной оценке состояния памяти всеми пациентами ко 2-м визиту отмечалось улучшение запоминания слов и счета. У пациентов ос-

новной группы по данным шкалы MMSE выявлена достоверная положительная динамика ко 2-му визиту. Так, средний балл по шкале MMSE составлял  $25,3 \pm 1,1$ , при 2-м визите —  $28,2 \pm 0,9$  балла ( $p < 0,05$ ). У пациентов группы сравнения при оценке по шкале MMSE достоверная положительная динамика выявлена не была. При этом достоверные различия имелись с показателями группы сравнения ( $p < 0,05$ ) начиная со 2-го визита. Таким образом, полученные данные оценки состояния по MMSE показали, что у пациентов основной группы, получавших дивазу, восстановление познавательных функций происходило достоверно быстрее и более качественно, чем у пациентов, пролеченных только базисными препаратами.

У пациентов основной группы при 1-м визите при оценке по шкале SS-QOL средний балл составил  $201,5 \pm 10,8$ , при 2-м визите показатель качества жизни достоверно увеличился до  $231,7 \pm 10,3$  балла, достигая максимальных значений при 3-м визите —  $238,5 \pm 10,2$  балла ( $p < 0,05$ ). При этом достоверные различия в динамике этих показателей между основной группой и группой сравнения были получены при 2-м и 3-м визитах ( $p < 0,05$ ). У пациентов группы сравнения качество жизни существенно не менялось.

При применении дивазы побочных эффектов и взаимодействий между дивазой и другими лекарственными средствами не отмечено, что свидетельствует о высокой степени безопасности препарата.

Данные проведенного исследования свидетельствуют о положительном терапевтическом эффекте дивазы в отношении когнитивного и эмоционального состояния больных в раннем восстановительном периоде ИИ. На фоне приема дивазы максимальное улучшение памяти наблюдалось к 3-му визиту, хотя уже через 3 нед прослеживалось улучшение познавательных функций. Динамика показателей по шкале MMSE у пациентов основной группы была статистически значимой ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2.** Результаты оценки тревоги и депрессии, когнитивного статуса, качества жизни у пациентов основной группы на фоне терапии дивазой

Средний балл	1-й визит	2-й визит	3-й визит
Шкала HAM-A	$18,95 \pm 2,04$	$8,84 \pm 0,93^*$	$8,26 \pm 1,06^*$
Опросник CES-D	$12,05 \pm 1,52$	$8,14 \pm 0,81$	$7,78 \pm 1,18$
MMSE	$25,3 \pm 1,1$	$28,2 \pm 0,9^*$	$28,3 \pm 0,9^*$
Шкала SS-QOL	$201,5 \pm 10,8$	$231,7 \pm 10,3^*$	$238,5 \pm 10,2^*$

Примечание. \* —  $p < 0,05$  — по сравнению с исходным показателем.

**Таблица 3.** Результаты оценки тревоги и депрессии, когнитивного статуса, качества жизни у пациентов группы сравнения

Средний балл	1-й визит	2-й визит	3-й визит
Шкала HAM-A	$19,85 \pm 2,43$	$12,23 \pm 1,72$	$11,64 \pm 1,93$
Опросник CES-D	$13,82 \pm 2,21$	$12,25 \pm 1,57$	$11,59 \pm 2,04$
MMSE	$26,9 \pm 1,2$	$26,6 \pm 1,19$	$26,7 \pm 1,1$
Шкала SS-QOL	$202,67 \pm 10,3$	$209,3 \pm 10,2$	$214,28 \pm 10,1$

Достоверное улучшение эмоциональной сферы, определяемое субъективно как самими больными, так и по шкале Гамильтона, отмечалось к концу 3-й недели лечения дивазой ( $p < 0,05$ ). Коррекцией настроения пациентов можно объяснить высокую приверженность к лечению больных, получавших дивазу. Уменьшение выраженности тревоги соотносилось с улучшением качества жизни и общим состоянием пациентов, получавших дивазу.

При оценке качества жизни по шкале SS-QOL достоверное улучшение по сравнению с исходными показателями также отмечалось к концу 3-й недели лечения дивазой ( $p < 0,05$ ).

Указанные показатели основной группы достоверно отличались от аналогичных показателей группы сравнения, начиная со 2-го визита.

Таким образом, диваза через модулирующее влияние на функциональную активность белка S-100 и эндотелиальную NO-синтазу оказала положительное влияние на ишемические и структурно-метаболические процессы в центральной нервной системе у пациентов в раннем восстановительном периоде ИИ, и как следствие, способствовала редукции когнитивного и тревожного симптомокомплекса. Следует отметить, что эффективность терапии сочеталась с отсутствием побочных явлений. Отсутствие зарегистрированных на протяжении трехмесячного курса применения препарата нежелательных явлений, имевших до-

стоверную связь с терапией, результаты повторной оценки показателей витальных функций пациентов, ЭКГ, лабораторных тестов подтвердили безопасность дивазы. Прием препарата характеризовался высоким уровнем приверженности пациентов к лечению, совместимостью препарата с лекарственными средствами.

## Заключение

Обобщая полученный опыт применения дивазы, следует отметить, что препарат обладает выраженной терапевтической эффективностью у пациентов в раннем восстановительном периоде ИИ. Наиболее клинически значимые эффекты, полученные в результате 12-недельной терапии, заключаются в коррекции когнитивных и эмоциональных расстройств. При этом достоверное улучшение познавательных функций, в том числе и памяти, развивается уже через месяц приема препарата. Выраженный ответ на терапию развивается к 3-му месяцу лечения. Принимая во внимание длительность регресса основных симптомов и повышение активности пациентов, курсовое лечение дивазой должно составлять не менее 12 нед. Диваза имеет высокий уровень безопасности и может применяться у пациентов с умеренными когнитивными и тревожными симптомами в раннем восстановительном периоде ИИ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Камчатнов П.Р., Воробьева О.В., Рачин А.П. Коррекция эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114:4:52-56.
2. Воробьева О.В., Камчатнов П.Р., Рачин А.П. Эффективность и безопасность нового нейротропного лекарственного препарата диваза в комплексной терапии хронической ишемии головного мозга. *Клинические исследования*. 2014;3:42-48.
3. Новосельцев С.В. *Вертебро-базиллярная недостаточность. Возможности мануальной диагностики и терапии*. Под ред. Скоромца А.А. СПб.: ООО «Изд-во ФОЛИАНТ»; 2007.
4. Ситель А.Б., Нефедов А.Ю., Бахталдзе М.А., Сидорская Н.В., Колосов А.В., Сысоев Г.В., Асфандиярова Е.В. Современный взгляд на проблему экстравазальной вертебрально-базиллярной недостаточности. *Мануальная терапия*. 2006;2:8-16. <http://www.fesmu.ru/elib/search.aspx?author=%22%D1%E8%F2%E5%EB%FC%20%C0.%C1%22>
5. Эпштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза. *Успехи физиологических наук*. 2013;44:54-76. <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=282180>
6. Хейфец И.А., Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Дугина Ю.Л. *Экспериментальное изучение анксиолитического антидепрессивного действия препарата диваза*. Материалы VIII Международного междисциплинарного конгресса «Нейронаука для медицины и психологии». Судак, Крым, Украина. 2012.
7. Доронин Б.М., Грибачева И.А., Муляров Д.Ф., Доронин В.Б. Психологическая составляющая качества жизни у больных дисциркуляторной энцефалопатией I—II степени при лечении препаратом тенотен. *Доктор Ру*. 2008;4:1-6.
8. Золотовская И.А. *Изучение клинической эффективности препарата тенотен у больных, перенесших мозговую инсульт*. XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М. 2007.
9. Мартюшев А.В., Векельян А.С., Эпштейн О.И., Смоленов И.В., Петров В.И. *Разработка нового препарата на основе антител для лечения эректильной дисфункции*. VI Международный съезд «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения». СПб. 2002;633-636.
10. Покровский М.В., Кочкаров В.И., Покровская Т.Г., Артюшкова Е.Б., Пашин Е.Н., Даниленко Л.М., Корокин М.В., Белоус А.С., Корокина Л.В., Мальхин В.А., Залозных Я.И., Брусник М.С., Жавберт Е.С. Сравнительное изучение потенциальных эндотелий протекторов и препарата импаза при моделировании дефицита оксида азота. *Бюллетень экспер биол и мед (Приложение)*. 2009;148:8:154-157.
11. Белоус А.С., Арустамова А.А., Корокин М.В., Гудырев О.С., Маяков А.И., Якушев В.И. Коррекция гипоэстроген-индуцированной эндотелиальной дисфункции препаратом импаза в комбинации с эналаприлом. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина Фармация*. 2011;10(105):14:192-195.
12. Арустамова А.А. *Противоишемическое и эндотелиопротективное действие потенцированных антител к эндотелиальному фактору роста сосудов*: Дис. ... канд. биол. наук. Белгород. 2011.
13. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. *Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях*. МЕД пресс-информ; 2014.
14. Рулева Н.Ю., Кузин В.М., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р., Люкова Т.К., Чугунов А.В., Дугин С.Ф., Гусев Е.И. Маркеры воспаления, аутоантитела к нейроспецифическим антигенам и характер исхода у больных с острым ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Инсульт)*. 2004;104:12:43-47.
15. Серова Л.Д. Тенотен в комплексной терапии цереброваскулярной недостаточности у пожилых больных. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2009;4:41-44.
16. Амосов М.Л., Салеев Р.А., Зарубина Е.В., Макарова Т.В. Применение препарата тенотен при лечении эмоциональных расстройств у

- пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения. *Российский психиатрический журнал*. 2008;3:86-91.
17. Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Тищенко Г.Е. Вариант коррекции стресс-индуцированной эректильной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2012;4:58-62. <http://uroweb.ru/db/article/nekotorye-osobnosti-lecheniya-erektilnoi-disfunkcii-u-bolnykh-gipertonicheskoi-boleznyu-ishemicheskoi-boleznyu-se>
  18. Неймарк А.И., Алиев Р.Т., Музалевская Н.И., Крайниченко С.В., Воробьева Е.Н. Лечение эректильной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца со стенокардией напряжения. *Урология*. 2007;4:69-71. <http://uroweb.ru/db/article/nekotorye-osobnosti-lecheniya-erektilnoi-disfunkcii-u-bolnykh-gipertonicheskoi-boleznyu-ishemicheskoi-boleznyu-se>
  19. Князькин И.В., Зезюлин П.Н., Сморгчов А.А., Гурко Г.И., Аксенов Д.В., Филиппов С.В., Быков Н.М., Рьльчиков И.В., Воскресенский Д.А. *Допплерографический контроль терапевтического эффекта при лечении эректильной дисфункции препаратом импаза*. Научно-практическая конференция «Методы исследования регионарного кровообращения и микроциркуляции в клинике». СПб. 2004;32-34.
  20. Сатаров Ш.З., Муталова Э.Г., Нигиатуллина А.Э., Голубкова В.Н. Коррекция эректильной дисфункции у больных с артериальной гипертензией препаратом импаза. *Лечащий врач*. 2006;7:4-6.
  21. Воробьева О.В., Камчатнов П.Р., Рачин А.П. Эффективность и безопасность нового нейротропного лекарственного препарата диваза в комплексной терапии хронической ишемии головного мозга. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;31:42-48.
  22. Чуканова Е.И., Боголепова А.Н., Чуканова А.С. Опыт применения препарата диваза в терапии цереброваскулярной недостаточности. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2015;115:6:110-114. doi: 10.17116/jnevro201511561.
  23. Schneider JA, Bennett DA. Where vascular meets neurodegenerative disease. *Stroke*. 2010;10:144-146. doi: 10.1186/s12916-014-0206-2.