

# ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ, С ДВИГАТЕЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Ведение пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ), основывается на профилактике повторного ИИ и других сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимо использование лекарственных средств (антитромбоцитарные средства или антикоагулянты, статины, антигипертензивные средства), нелекарственных методов (отказ от курения, злоупотребления алкоголем, рациональное питание, увеличение физической активности), небольшой части пациентов показано хирургическое лечение (каротидная эндартерэктомия). При двигательных нарушениях ведущее значение имеет лечебная гимнастика, которая направлена на тренировку движений в паретичных конечностях и предотвращение контрактур. В настоящее время не доказана эффективность применения лекарственных средств для улучшения восстановления двигательных функций. Обсуждаются возможности Церебролизина и результаты недавно опубликованного исследования ECOMPASS, в котором у 70 пациентов изучалась эффективность Церебролизина (30 мл внутривенно в течение 7–28-го дней ИИ) в сравнении с плацебо. Отмечены улучшение восстановления двигательных функций в подгруппе пациентов с выраженными двигательными нарушениями, а также улучшение процессов нейропластичности по данным диффузно-тензорной и функциональной магнитно-резонансной томографии при использовании Церебролизина (в сравнении с плацебо). Использование всех эффективных методов при ведении пациентов, перенесших ИИ, позволяет снизить риск развития повторного инсульта, улучшить восстановление и качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** профилактика ишемического инсульта, постинсультные двигательные нарушения, лечебная гимнастика, Церебролизин®, исследование ECOMPASS.

V.A.PARFENOV, MD, Prof.

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

## MANAGEMENT OF PATIENTS AFTER ISCHEMIC STROKE WITH MOTOR DISTURBANCES

Management of patients after ischemic stroke is based on the prevention of the repeated ischemic stroke and other cardiovascular diseases. It's necessary to use drugs (antiplatelet drugs or anticoagulants, statins, antihypertensive drugs), non-drug methods (smoking cessation, alcohol abstinence, rational diet, increase of physical activity), surgical therapy is indicated for a share of patients (carotid endarterectomy). In motor disturbances the remedial gymnastics targeted at training of movements in paretic extremities and prevention of contractures plays the leading role. Currently the effectiveness of drugs to improve restoration of the motor functions is not proved. Possibilities of cerebrolysin and results of the recently published study ECOMPASS are discussed, in which effectiveness of cerebrolysin was studied on 70 patients (30 ml intravenously for 7–28 days of IS) versus placebo. Improvement of restoration of the motor functions in a subgroup of patients with pronounced motor disturbances has been observed as well as improvement of neuroplasticity processes by results of the diffuse and tensor and functional magnetic and resonance tomography in use of cerebrolysin (versus placebo). Use of all effective methods in management of patients after ischemic stroke allows reducing the risk of development of repeated stroke, improving the restoration and quality of life of patients.

**Keywords:** prevention of ischemic stroke, post-stroke motor disturbances, remedial gymnastics, cerebrolysin, ECOMPASS study.

**В** России проживает более 1 млн пациентов, перенесших инсульт, их ведение представляет собой одну из актуальных проблем современной неврологии [1–4]. Программа реабилитации может существенно отличаться в зависимости от имеющихся последствий инсульта. При полном восстановлении требуется только профилактика повторного инсульта. Если сохраняются двигательные, речевые, когнитивные, эмоциональные и (или) другие расстройства, которые перспективны в отношении восстановления, требуется реабилитация, которая может быть проведена в поликлинике по месту жительства или в специализированном центре реабилитации. Если нет перспектив в отношении их восстановления в связи с тяжестью расстройств, наличием тяжелых сочетанных заболеваний, необходим уход, который может осуществляться дома или в интер-

нате под наблюдением медицинского персонала. Двигательные нарушения являются наиболее частой причиной инвалидности, они наблюдаются у большинства (80%) пациентов сразу после развития инсульта и представлены преимущественно в виде центрального гемипареза [5].

## ПРОФИЛАКТИКА ПОВТОРНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Профилактика повторного ишемического инсульта (ИИ) основывается на коррекции факторов его риска (курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, ожирение), лечении артериальной гипертензии, сахарного диабета и других заболеваний, назначении антитромботической терапии, статинов и у

небольшой части пациентов – на хирургическом лечении (каротидная эндартерэктомия или стентирование) [1–4].

*Отказ от курения* – одно из наиболее эффективных направлений вторичной профилактики ИИ. Чтобы предотвратить один повторный ИИ, достаточно, чтобы 4 больных, перенесших ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), отказались от дальнейшего курения [3].

Отказ от курения или уменьшение числа выкуриваемых сигарет сопровождается постепенным существенным снижением риска инсульта, и после 5 лет воздержания от курения риск развития инсульта у бывшего умеренного курильщика (менее 20 сигарет в день) мало отличается от риска развития инсульта у никогда не курившего человека [6]. Отказ от курения эффективен даже у пожилых людей (старше 65 лет), имеющих длительный стаж курения [7].

*Прекращение злоупотребления алкоголем* постепенно снижает риск развития первого и повторного инсульта у бывших алкоголиков. Злоупотребление алкоголем приводит к развитию когнитивных нарушений, при этом прекращение злоупотребления алкоголем в большинстве случаев приводит к частичному восстановлению утраченных когнитивных функций [8]. Для профилактики инсульта рекомендуется отказ от злоупотребления алкоголем; умеренное употребление алкоголя (не более бутылки пива, стакана вина или 30–60 мл крепких напитков в сутки) несколько снижает риск развития первого ИИ, однако это не доказано в отношении повторного ИИ [3].

*Регулярная физическая активность* снижает риск развития инсульта, поскольку положительно влияет на другие модифицируемые факторы риска: артериальную гипертензию, сахарный диабет, избыточный вес, депрессию [9].

Метаанализ исследований, в которых изучалось влияние физической активности на развитие инсульта, показал, что средняя и значительная физическая активность (в сравнении с низкой физической активностью) снижают риск развития инсульта (на 20 и 27% соответственно) и связанной с ним смертности [10].

*Правильное питание* играет важную роль в предупреждении многих связанных с возрастом заболеваний. Предполагается, что использование в большом количестве фруктов и овощей, растительного масла, морских продуктов и ограничение потребления продуктов, богатых холестерином, снижает риск развития инсульта [11]. Наиболее целесообразно использование средиземноморской диеты и содержащих антиоксиданты продуктов [12].

*Снижение избыточного веса* рекомендуется для профилактики инсульта, однако нет ни одного большого исследования, в котором было показано, что оно уменьшает риск его развития [13]. Однако это вероятно, учитывая, что снижение массы тела приводит к снижению артериального давления, нормализации уровня глюкозы и холестерина в крови. Рекомендуются достижение и поддержание нормальной массы тела (индекс массы тела от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup>) и объема окружности живота (до 88 см и менее у женщин и до 102 см и менее у мужчин), что можно достигнуть путем снижения калорийности питания и увеличения физической активности [13].

*Снижение повышенного артериального давления* сопровождается уменьшением риска развития инсульта при различной степени артериальной гипертензии во всех возрастных группах, поэтому нормализация артериального давления (АД), требующая в большинстве случаев постоянного приема антигипертензивных средств, представляет собой одно из наиболее эффективных направлений профилактики инсульта [1–4].

Чем значительнее снижается АД на фоне антигипертензивной терапии, тем более существенно уменьшается риск развития инсульта [14]. Однако у пациентов, перенесших ИИ или ТИА, стратегия значительного снижения систолического АД (менее 125 мм рт. ст.) не имеет преимуществ перед его умеренным (менее 140 мм рт. ст.) снижением [15]. Особая осторожность при снижении АД необходима в случае существенного стеноза или закупорки сонной артерии [16].

Нормализация АД может быть достигнута у большинства больных артериальной гипертензией, но в значительной части случаев это требует комбинации двух и более лекарственных средств. Для снижения АД могут быть использованы различные группы антигипертензивных средств, а также их комбинации; основную роль в профилактике развития инсульта, инфаркта миокарда и смертности от них играет стойкая нормализация АД [14].

*Антитромбоцитарная терапия* занимает одно из ведущих направлений во вторичной профилактике некардиоэмболического ИИ [1–4].

Для вторичной профилактики ИИ среди средств, используемых в нашей стране, доказана эффективность ацетилсалициловой кислоты (АСК), клопидогрела и дипиридамола. Длительный (в течение трех лет) прием антитромбоцитарных средств достоверно снижает риск развития повторного инсульта, инфаркта миокарда и острой сосудистой смерти [17].

АСК для вторичной профилактики ИИ в настоящее время рекомендуется в дозе от 75 до 325 мг/сут [2, 17]. Прием АСК снижает риск развития инсульта, инфаркта миокарда или сосудистой смерти в среднем на 13%, риск развития нефатального инсульта – на 28% и фатального инсульта – на 16% [17].

Клопидогрел используется по 75 мг/сут, он незначительно превосходит по эффективности АСК (в отношении профилактики основных сосудистых событий) в случаях клинических проявлений мультифокального атеросклероза [18]. Комбинация дипиридамола с АСК (200 мг дипиридамола замедленного высвобождения и 25 мг АСК 2 р/сут – Агренокс) несколько эффективнее АСК во вторичной профилактике ИИ [19]. Применение клопидогрела (Плавикс) или Агренокса вместо АСК обоснованно, когда у больного повторные ишемические события (ИИ, ТИА) развиваются на фоне приема АСК, что указывает на необходимость усиления антитромбоцитарной терапии [2]. Использование клопидогрела рекомендуется в тех случаях, когда АСК не переносится, клинические осложнения атеросклероза возникают в нескольких сосудистых бассейнах и (или) имеется сахарный диабет [20].

Варфарин (антагонист витамина К) рекомендуется для профилактики ИИ пациентам с неклапанной фибрилляцией предсердий, внутрижелудочковым тромбом, искусственным клапаном сердца и другой патологией, связанной с риском кардиальной эмболии [21]. Дозу варфарина (в среднем 2,5–10 мг/сут) подбирают постепенно, ориентируясь на международное нормализованное отношение (МНО), которое поддерживают на уровне 2–3,5. У пациентов, перенесших ТИА или ИИ на фоне фибрилляции предсердий, при приеме варфарина и поддержании МНО на уровне 2,0–3,5 ишемические события ежегодно развиваются только в 8% случаев при относительно низкой частоте (до 3% в год) больших кровотечений [21].

Новые (прямые) пероральные антикоагулянты – дабигатран, ривароксабан, апиксабан – рекомендуются для вторичной профилактики ИИ пациентам с неклапанной фибрилляцией предсердий [21]. Новые пероральные антикоагулянты не уступают по эффективности варфарину в отношении профилактики повторного ИИ и других системных эмболий, при этом имеют преимущество в виде более низкого риска внутримозговых кровотечений [21].

Статины рекомендуются пациентам, перенесшим некардиоэмболический ИИ или ТИА, с целью профилактики инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний [22]. Целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, который рекомендуется достигнуть в результате терапии статинами, составляет 1,8–2,5 ммоль/л; применение статинов снижает риск развития инсульта, других сердечно-сосудистых заболеваний и смертельного исхода [22].

Хирургическое лечение (каротидная эндартерэктомия или стентирование) рекомендуется небольшой части пациентов со значительной степенью стеноза (сужение 70–99% диаметра) сонной артерии, которые имеют высокий риск ИИ на стороне стеноза и низкий риск других заболеваний; операция целесообразна в ранние сроки (лучше в первые 2 недели), но не позднее 6 месяцев с момента ишемического события [2, 4, 16].

## ЛЕЧЕНИЕ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

Лечение постинсультных двигательных нарушений направлено на предупреждение потенциальных осложнений, уменьшение имеющихся нарушений и максимальное улучшение функциональных возможностей [1–4]. Лечение проводится поэтапно начиная с первых суток с момента инсульта, оно непрерывно продолжается в больнице и при показаниях в специализированных реабилитационных центрах. В реабилитации больного инсультом должны участвовать врачи, средний медицинский персонал, специалисты по лечебной гимнастике, логопеды и психологи. Ранняя мобилизация больного снижает риск развития тромбоза вен нижних конечностей, образования пролежней, аспирации и пневмонии, формирования контрактур и оказывает положительное психологическое влияние. Регулярные ходьба и физические нагрузки позволяют стойко закрепить положительные результаты, полученные при реабилитации пациента в раннем постинсультном периоде.

Ежедневная двигательная активность – ведущее направление поддержания хорошего функционального состояния двигательных функций, включая ходьбу, и, напротив, низкая двигательная активность является одной из ведущих причин ухудшения ходьбы [2]. При показаниях использование ортопедических устройств (ортезов) на область голеностопного сустава увеличивает скорость ходьбы, длину шага и улучшает походку [23]. Регулярные ходьба и физические нагрузки, ориентированные на поддержание практически важных функций, позволяют стойко закрепить положительные результаты, полученные при реабилитации пациента в раннем постинсультном периоде.

Пациент с гемипарезом для тренировки двигательных функций должен начать ходить, пользуясь ходунками, тростью с четырьмя точками опоры или обычной тростью, а затем при улучшении двигательных функций может отказаться от пользования этими устройствами. При улучшении ходьбы пациенту полезно передвигаться в людных местах, подниматься и спускаться по лестнице, пользоваться при необходимости общественным транспортом, что позволяет достигнуть максимальной независимости. Восстановление утраченных двигательных функций максимально в течение двух-трех месяцев с момента инсульта, в дальнейшем темпы восстановления снижаются значительно.

В качестве методов физиотерапии используются лечение положением, обучение пациентов стоянию, сидению, ходьбе (с помощью дополнительных средств и самостоятельно), бинтование конечности, ортопедические устройства, электрическая стимуляция определенных мышечных групп, например разгибателей пальцев кисти или передней большеберцовой мышцы [2]. Использование во время лечебной гимнастики, тренировок паретичных конечностей метода биологической обратной связи способно улучшить процесс восстановления, при этом во многом положительный эффект связан с повышением мотивации пациента к выполнению тех или иных упражнений [24].

В тех случаях, когда спастичность существенно ухудшает двигательные функции у пациентов, перенесших ИИ, могут быть использованы пероральные антиспастические средства: тизанидин, баклофен, дантролен и диазепам [2]. Антиспастические средства (миорелаксанты), уменьшая мышечный тонус, могут улучшить двигательные функции, облегчить уход за обездвиженным пациентом, снять болезненные мышечные спазмы, усилить действие лечебной физкультуры и вследствие этого предупредить развитие контрактур. Лечение миорелаксантами начинают с минимальной дозы, затем ее медленно повышают для достижения эффекта; миорелаксанты обычно не комбинируют.

У пациентов, перенесших инсульт и имеющих локальную спастичность в паретичных мышцах, можно использовать ботулинический токсин типа А или ботулотоксин (ботокс, диспорт, ксеомин) [25]. Клинический эффект после инъекции ботулинического токсина отмечается спустя несколько дней и сохраняется в течение 2–6 месяцев, после чего может потребоваться повторная инъекция. Лучшие результаты отмечаются при использовании ботулинического токсина в ранние сроки (до года) с момента заболевания и легкой степени пареза конечности.

Иглорефлексотерапия относительно часто используется в нашей стране в комплексной терапии пациентов, имеющих постинсультный спастический гемипарез, однако контролируемые исследования, проведенные за рубежом, не показывают существенной эффективности этого метода лечения [2]. Тем не менее один из последних метаанализов, выполненный корейскими исследователями, показывает, что иглорефлексотерапия способна уменьшить спастичность и поэтому имеет основание для применения у части пациентов [26].

В последние годы отмечена эффективность транскраниальной магнитной стимуляции (в комбинации с лечебной гимнастикой) у больных, перенесших инсульт и имеющих спастический парез руки [27, 28]. Необходимы дальнейшие исследования по изучению эффективности транскраниальной магнитной стимуляции при лечении спастичности.

### УЛУЧШЕНИЕ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ С ПОМОЩЬЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИССЛЕДОВАНИЕ ECOMPASS

К сожалению, в настоящее время ни одно лекарственное средство не доказано как очень эффективное (уровень доказательства эффективности IA) в отношении восстановления утраченных двигательных функций после инсульта [2]. Прогрессирующее увеличение физических нагрузок составляет основу активизации и должно учитывать имеющиеся противопоказания к быстрой активизации; более интенсивные физические нагрузки могут несколько улучшить процесс восстановления двигательных функций.

В нашей стране многие лекарственные средства используются у больных, перенесших ИИ, с целью улучшения двигательных функций [1, 3, 4]. В последние годы получены данные об эффективности применения Церебролизина у пациентов, перенесших ИИ с двигательными нарушениями.

*Церебролизин*<sup>®</sup> представляет собой натуральный препарат, полученный из головного мозга свиней и содержащий биологически активные полипептиды и аминокислоты, которые оказывают мультимодальное положительное воздействие на головной мозг. В эксперименте показано, что активные вещества Церебролизина оказывают на нейроны головного мозга действие, аналогичное эффекту фактора роста нервов [29]. Показано положительное влияние Церебролизина на нейроны в экспериментальной модели инсульта [30, 31].

Результаты плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, проведенных в странах Юго-Восточной Азии, в Австрии, России и других странах, свидетельствуют, что внутривенное введение Церебролизина по 10–60 мл/сут оказывает благоприятный эффект в отношении когнитивных функций и повседневного функционирования у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистой деменцией легкой или умеренной выраженности [32]. По данным метаанализа 6 исследований больных сосудистой деменцией (597 пациентов), применение

Церебролизина в дозе 20–30 мл в сутки улучшает когнитивные функции пациентов [33]. По данным метаанализа эффективности различных лекарственных средств (Церебролизин<sup>®</sup>, цитиколин, пирацетам), применяемых у пациентов с черепно-мозговой травмой, Церебролизин<sup>®</sup> достоверно улучшает уровень сознания (по шкале комы Глазго) и когнитивные функции пациентов [34].

В проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании CARS изучались эффективность и безопасность Церебролизина у 208 пациентов в остром периоде инсульта [35]. В исследовании CARS пациенты в период от 24 до 72 ч с момента развития инсульта получали Церебролизин<sup>®</sup> по 30 мл/сут или плацебо внутривенно в течение 21 дня. Все пациенты получали стандартизованную программу реабилитации длительностью 21 день (5 дней в неделю по 2 ч/сут), включающую массаж, пассивные и активные движения в верхних и нижних конечностях. Анализ результатов исследования показал достоверное улучшение восстановления функции паретичной руки у пациентов, получавших Церебролизин<sup>®</sup>, в сравнении с группой плацебо.

*Исследование ECOMPASS* – многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности Церебролизина у 70 пациентов с ИИ начиная с 7-го дня с момента заболевания (появления неврологических симптомов) [36]. Исследование проводилось с целью ответа на вопрос о том, улучшает ли терапия Церебролизин<sup>®</sup> в подострой фазе ИИ восстановление двигательных функций.

35 пациентов (I группа, основная) в дополнение к основной реабилитационной программе (лечебная гимнастика, эрготерапия) получали 30 мл/сут Церебролизина, растворенного в 70 мл физиологического раствора в/в капельно в течение 21 дня. 35 пациентов (II группа, сравнения) получали основную реабилитационную программу и плацебо (100 мл физиологического раствора в/в капельно) в течение 21 дня. Стандартизированная программа реабилитации проводилась 5 дней в неделю, включая занятия лечебной физкультурой в течение 2 ч и эрготерапию в течение 1 ч.

Оценивалось восстановление двигательных функций по шкале Фугл – Мейера (ШФМ) на 22-й день от начала терапии (конечная первичная точка). Влияние терапии на состояние головного мозга изучалось по данным диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии (дТМРТ) и функциональной МРТ покоя (фМРТп).

В обеих группах было продемонстрировано статистически достоверное улучшение двигательной функции по ШФМ ( $p < 0,05$ ) к концу терапии (22-й день от начала терапии, 29-й день ИИ). Между группами не было выявлено достоверного различия, однако в подгруппе 37 пациентов с выраженными двигательными нарушениями (50 баллов и более ШФМ) установлено достоверное преимущество Церебролизина над плацебо. В группе с выраженными двигательными нарушениями положительный эффект от лечения Церебролизин<sup>®</sup> отмечен на 60-й и 90-й дни с момента ИИ.

По данным дтМРТ и фМРТ в группе пациентов, получающих Церебролизин®, было обнаружено достоверное улучшение функционального состояния головного мозга в сравнении с плацебо. В группе пациентов, получающих Церебролизин®, показаны достоверное более медленное снижение радиального коэффициента диффузии (защита против демиелинизации), повышение аксонального коэффициента диффузии (улучшение структурного восстановления), повышение значений фракционной анизотропии (восстановление кортикоспинального тракта). Преимущество использования Церебролизина по данным дтМРТ и фМРТ перед плацебо отмечено и в подгруппе пациентов с выраженными двигательными нарушениями, в которой установлено и клиническое преимущество лечения. Полученные данные демонстрируют положительное влияние Церебролизина на активацию процессов нейропластичности по данным современных методов оценки функционального состояния головного мозга.

Таким образом, при ведении пациентов, перенесших ИИ, для его вторичной профилактики необходимо

использование лекарственных средств (антиромбоцитарные средства или антикоагулянты, статины, антигипертензивные средства), нелекарственных методов (отказ от курения, злоупотребления алкоголем, рациональное питание, увеличение физической активности) и хирургического лечения (в небольшой части случаев). Если после перенесенного ИИ сохраняются двигательные нарушения, ведущее значение имеет лечебная гимнастика, которая направлена на тренировку движений в паретичных конечностях и предотвращение контрактур. В последние годы активно изучается эффективность Церебролизина в качестве лекарственного средства, улучшающего двигательные функции. В исследованиях доказана возможность улучшения восстановления двигательных функций, показано улучшение процессов нейропластичности по данным дтМРТ и фМРТ. При ведении пациента, перенесшего ИИ, использование всех эффективных методов позволяет снизить риск развития повторного инсульта, улучшить восстановление и качество жизни пациентов.



## ЛИТЕРАТУРА

- Инсульт: диагностика, лечение и профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
- European Stroke Organisation Executive C, Committee ESOW. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc. Dis.*, 2008, 25: 457–507.
- Скворцова В.И., Губский В.Л., Стаховская Л.В. с соавт. Ишемический инсульт. В книге: Неврология. Национальное руководство. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. М., 2009: 592–614.
- Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М., МИА, 2012. 288 с.
- Meijer R, Plotnik M, Zwaafink EG et al. Markedly impaired bilateral coordination of gait in post-stroke patients: Is this deficit distinct from asymmetry? A cohort study. *J Neuroeng Rehabil*, 2011, 8: 23. doi: 10.1186/1743-0003-8-23.
- Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA*, 1995, 274: 155–160.
- Lam TH, Li ZB, Ho SY et al. Smoking, quitting, and mortality in an elderly cohort of 56,000 Hong Kong Chinese. *Tob Control*, 2007, 16: 182–189.
- Sachdeva A, Chandra M, Choudhary M et al. Alcohol-Related Dementia and Neurocognitive Impairment: A Review Study. *Int J High Risk Behav Addict*, 2016, 5(3): e27976.
- Barnes JN. Exercise, cognitive function, and aging. *Adv Physiol Educ*, 2015, 39(2): 55–62.
- Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke*, 2003, 34: 2475–2481.
- Hackam DG. Combining Multiple Approaches for the Secondary Prevention of Vascular Events After Stroke. A Quantitative Modeling Study. *Stroke*, 2007, 38: 1881–1885.
- Canevelli M, Lucchini F, Quarata F et al. Nutrition and Dementia: Evidence for Preventive Approaches? *Nutrients*, 2016, 8(3): 144.
- Baumgartner R, Oesch L, Sarikaya H. Obesity Paradox and Stroke. *Praxis (Bern)*, 2016, 105(14): 835–841.
- Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet*, 2009, 374: 525–533.
- Bath PM, Scutt P, Blackburn DJ et al. Evidence versus Guideline Blood Pressure and Lipid Lowering in Patients with Previous Stroke: Main Results from the Pilot 'Prevention of Decline in Cognition after Stroke Trial' (PODCAST) Randomised Controlled Trial. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0164608.
- Rothwell PM, Howard SC, Spence JD, for the Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Relationship between Blood Pressure and Stroke Risk in Patients With Symptomatic Carotid Occlusive Disease. *Stroke*, 2003, 34: 2583–2592.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002, 324: 71–86.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet*, 1996, 348: 1329–1339.
- Diener HC, Cunha L, Forbes C et al. European Stroke Prevention Study, 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*, 1996, 143: 1–15.
- Bhatt D, Fox K, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2006, 354: 1706–1717.
- 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2016, 37(5): e1–e88.
- Amareno P, Labreuche J, Lavalle'e P, Touboul P-J. Statin in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 2004, 35: 2902–2909.
- Kim JH, Sim WS, Won BH. Effectiveness of elastic band-type ankle-foot orthoses on postural control in poststroke elderly patients as determined using combined measurement of the stability index and body weight-bearing ratio. *Clinical Interventions in Aging*, 2015, 10: 1839–1847.
- Popovi MD, Kostic MD, Rodi SZ, Konstantinovi LM. Feedback-Mediated Upper Extremities Exercise: Increasing Patient Motivation in Poststroke Rehabilitation. *BioMed Research International*, 2014: ID 520374.
- Shaw LC, Price CIM, van Wijck FMJ et al. Botulinum Toxin for the Upper Limb After Stroke (BoTULS) Trial: Effect on Impairment, Activity Limitation, and Pain. *Stroke*, 2011, 42: 1371–1379.
- Lim S M, Yoo J, Lee E et al. Acupuncture for Spasticity after Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015: ID 870398.
- Galvão SCB, dos Santos RBC, dos Santos PB et al. Efficacy of Coupling Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Physical Therapy to Reduce Upper-Limb Spasticity in Patients With Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2014, 95: 222–229.
- Kim DH, Shin JC, Jung S et al. Effects of intermittent theta burst stimulation on spasticity after stroke. *NeuroReport*, 2015, 26: 561–566.
- Álvarez XA, Fuentes P. Cerebrolysin in Alzheimer's disease. *Drugs Today (Barc)*, 2011, 47: 487–513.
- Ren J, Sietsma D, Qiu S, Moessler H, Finklestein SP. Cerebrolysin enhances functional recovery following focal cerebral infarction in rats. *Restor Neurol Neurosci*, 2007, 25: 25–31.
- Zhang C, Chopp M, Cui Y et al. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke. *J Neurosci Res*, 2010, 88: 3275–81.
- Plosker GL, Gauthier S. Cerebrolysin: a review of its use in dementia. *Drugs Aging*, 2009, 26(11): 893–915.
- Chen N, Yang M, Guo J et al. Cerebrolysin for VaD. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013: CD008900.
- Sayed EL, Zaki I, Fayed A et al. A meta-analysis of the effect of different neuroprotective drugs in management of patients with traumatic brain injury. *Neurosurg Rev*, 2016. doi:10.1007/s10143-016-0775-y.
- Muresanu DF, Heiss WD, Hoernberg V et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS). A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. *Stroke*, 2016, 47: 3, doi:10.1161/STROKEAHA.115.012181.
- Chang WH, Park CH, Kim DY et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. *BMC Neurology*, 2016, 16: 31. DOI 10.1186/s12883-016-0553-z.