

# Фармакоэпидемиологический анализ нейропротекторных лекарственных средств: современное состояние проблемы и перспективы

**Ганцгорн Е. В.**

*Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, кафедра фармакологии и клинической фармакологии; ассистент, к.м.н. E-mail: gantsgorn@inbox.ru*

**Черниговец Л. Ф.**

*Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, кафедра эпидемиологии; доцент, к.м.н.*

## Резюме

Представлен обобщающий анализ данных литературы о возможностях и проводимых в современных условиях фармакоэпидемиологических исследованиях нейропротекторных лекарственных средств. Сделаны выводы о целесообразности углубленного фармакоэпидемиологического анализа нейропротекторов поливалентного спектра действия, в том числе, мелатонина (как антиоксиданта), для расширения их применения в клинической практике.

**Ключевые слова:** фармакоэпидемиологический анализ, нейропротекторные лекарственные средства, мелатонин

Фармакоэпидемиология – это медицинская дисциплина, возникшая в 1960-х гг. на стыке двух дисциплин – клинической фармакологии и эпидемиологии, позаимствовав у первой дисциплины цели, а у второй – методологические подходы, для изучения особенностей применения лекарственных средств (ЛС) и их эффектов на уровне популяции или больших групп людей. Однако, начиная уже с 80-х гг., объектом внимания фармакоэпидемиологии стали и другие цели: получение новых и уточнение имеющихся данных об эффективности и безопасности ЛС, анализ их влияния на показатели заболеваемости, смертности, качества жизни пациентов, оценка пользы/риска их применения, в том числе в тех группах больных, которые не принимали участия в рандомизированных клинических испытаниях, а также экономические аспекты лекарственной терапии [15, 32, 33].

Проведение фармакоэпидемиологических исследований (ФЭИ), призванных способствовать рациональному использованию ЛС, с каждым годом приобретает все бóльшую актуальность и целесообразность в развитых странах мира, в том числе, и в Российской Федерации (РФ). Подобные исследования являются теоретической и методологической основой для организации работы фармаконадзора, службы мониторинга эффективности и безопасности ЛС различных групп [20, 24].

Безусловно, приоритет в поиске новых путей первичной и вторичной профилактики, оптимизации системы квалифицированной медицинской помощи, в первую очередь, принадлежит ЛС, применяемым для фармакотерапии заболеваний чрезвычайной медико-социальной значимости. Ярким примером такой патологии могут служить острые

нарушения мозгового кровообращения и, в частности, ишемический инсульт, в настоящее время представляющие собой одну из ведущих проблем здравоохранения в мире [22, 27].

Несмотря на то что, современная медицина располагает устойчивой системой взглядов в отношении этиопатогенеза ишемического инсульта, обобщенной в виде соответствующих рекомендаций по его фармакотерапии [8, 26], лечение данного заболевания имеет свои характерные особенности в различных государствах, а иногда – и в отдельных регионах в пределах одной страны [14].

Значительный вклад в оптимизацию фармакотерапии ишемического инсульта был внесен посвященными данной проблеме ФЭИ, проведенными как на территории нашей страны [4, 18], так и за ее пределами [30].

Важным аспектом в усовершенствовании фармакотерапевтической тактики является стремление к ее соответствию современным принципам доказательной медицины [17]. Так, в настоящее время общепризнанным является, что назначение ЛС для лечения и профилактики тромбозов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и статинов, а также максимально длительный прием данных ЛС на амбулаторном этапе с целью вторичной профилактики ишемического инсульта, значительно повышает выживаемость и качество жизни больных с данной патологией [14, 25].

При этом единых сведений о необходимости и целесообразности применения при церебральной ишемии различных нейропротекторных ЛС и их комбинаций на госпитальном, амбулаторном уровнях, а также в превентивных целях недостаточно. Несмотря на имеющиеся в мире противоречивые точки зрения в отношении эффективности препаратов данной группы и оспаривание целесообразности их применения при цереброваскулярных заболеваниях [12, 19], нейропротекция, в том числе, в отечественной медицине, остается одним из важных и перспективных направлений специфической терапии при ишемическом инсульте. На наш взгляд, нельзя не учитывать огромный массив данных, подтверждающих клинко-экспериментальную эффективность нейропротекторных ЛС с нейрометаболическим, мембрано-, вазотропным, антиоксидантным и прочими механизмами действия [7, 16, 21, 22]. В связи с этим, проведение исследований, направленных на фармакоэпидемиологическую оценку эффективности этой группы ЛС и оптимизацию их применения, представляется актуальным.

Нейропротекторы с трудом поддаются классификации: сотни ЛС этого класса имеют различное строение и неодинаковый механизм действия. Ряд авторов [3, 6] выделяют истинные ноотропы (ведущее свойство которых – улучшение когнитивных функций) и ноотропоподобные средства, обладающие поливалентным комплексным нейропротекторным действием. Необходимо подчеркнуть, что отсутствие единой классификации может являться одним из факторов, затрудняющих проведение

фармакоэпидемиологического анализа применения данных ЛС и объективную интерпретацию его результатов.

В литературе можно встретить разрозненные сведения о месте нейропротекторов на российском рынке, то есть на федеральном уровне. В то же время, региональные рынки могут существенно отличаться от средних российских показателей [1]. На наш взгляд, целесообразно активное проведение ФЭИ и на региональном уровне.

Нейропротекторы являются динамично развивающейся группой ЛС и в РФ, и за рубежом. По данным «Государственного реестра лекарственных средств» на начало 2013 г. в РФ было зарегистрировано 138 торговых наименований ноотропных лекарственных препаратов, из них 15 – ноотропы нового поколения [10]. В нашей стране наиболее широко представлены корректоры нарушений мозгового кровообращения (около 30%), нейрометаболические средства (около 23%) и ЛС, действующие через нейромедиаторные системы головного мозга (около 20%). При этом наибольшее количество наименований приходится на Пирацетам, который до настоящего времени остается не только «родоначальником», но и «золотым стандартом» истинных ноотропных ЛС. Его препараты составляют более половины номенклатуры всего рынка нейропротекторов [1].

По данным розничного аудита, проводимого компанией IMS (2012 г.), в группе нейропротекторов основную долю составляют препараты отечественного производства, такие как: Пирацетам, Ноотропил, Винпоцетин, Кортексин, Фенотропил, Семакс и др. В натуральном выражении соотношение объемов продаж смещено в сторону отечественных препаратов из-за их большей ценовой доступности. Ноотропные ЛС импортного производства представлены следующими товарными наименованиями: Танакан, Актовегин, Церебролизин, Глиатилин, Инстенон и др. [9].

Основными производителями ноотропных ЛС, представленных на фармацевтическом рынке РФ, являются отечественные компании: Валента Фармацевтика, Герофарм, ПИК-фарма. Зарубежные фирмы выпускают всего ¼ от ассортиментного портфеля данной группы ЛС. Среди производителей лидируют страны Восточной Европы: Венгрия (Гедеон Рихтер), Словения (KRKA) [13].

В целом, нейропротекторы достаточно широко и разнообразно представлены на фармацевтическом рынке нашей страны, пользуются стабильным спросом, их аптечные продажи не подвержены сезонным колебаниям. Их доля составляет более 5% в общем объеме аптечных продаж в стоимостном выражении [1].

Частота назначения нейропротекторных ЛС при ишемическом инсульте, по данным разных авторов, колеблется в широких пределах: например, ноотропы назначаются в 20-75% случаев, антиоксиданты – в 10-30% случаев, корректоры мозгового кровообращения – в 5-25% случаев [5, 23].

Необходимо отметить, что важным фактором при выборе той или иной тактики фармакотерапии любого заболевания, в том числе, ишемического инсульта, является соотношение эффективность/цена используемых ЛС. При этом применение устаревших, малоэффективных, но более доступных в ценовом диапазоне ЛС, обычно приводит к значительному удорожанию лечения, вследствие удлинения сроков фармакотерапии, возникновения осложнений и необходимостью их дальнейшего купирования. Следовательно, именно рациональное, индивидуально подобранное, грамотное использование ЛС – одна из актуальнейших проблем на современном этапе развития отечественного здравоохранения. В то же время необходимо решение проблем совершенствования процесса лекарственного обеспечения на всех этапах оказания соответствующей высококвалифицированной медицинской помощи населению [10].

Основываясь на многокомпонентности «ишемического каскада» при лечении церебральной ишемии следует обратить особое внимание на целесообразность совместного применения ЛС, способных потенцировать действие друг друга, а также детально изучить ЛС, обладающие поливалентным нейропротекторным действием. Таким образом, дальнейшие перспективы и задачи в развитии нейропротекции связаны с поиском новых и расширением возможностей существующих терапевтических стратегий [11, 21].

В частности, научный интерес для лечения цереброваскулярных заболеваний, по данным многих авторов, представляет гормон эпифиза мелатонин, обладающий, помимо прочих свойств, выраженным антиоксидантным потенциалом [2, 29, 34]. Потенциально велика роль данного гормона и в осуществлении защиты головного мозга от инсульта. В рамках данной проблемы правомерно акцентировать внимание на двух аспектах его действия: значимости ритморганизующих и нейропротекторных свойств [2, 28, 31]. Исходя из фактического материала, полученного в экспериментальных и клинических исследованиях, резонно поставить вопрос о целесообразности клинического использования мелатонина, как ЛС, при самых различных заболеваниях, в том числе, в условиях нарушения мозгового кровообращения [2, 31, 34].

Это диктует необходимость дальнейшего, более углубленного и детализированного изучения мелатонина и других ЛС, обладающих потенциально значимой нейропротекторной активностью. Необходима экспертная оценка возможности и целесообразности включения новых нейропротекторов в состав комплексной фармакотерапии и фармакопрофилактики ишемических нарушений головного мозга. Полученные в ходе будущих ФЭИ результаты, несомненно, поспособствуют дальнейшей разработке и продвижению в клиническую практику новых, перспективных средств коррекции нарушений мозгового кровообращения.

Резюмируя изложенное, необходимо подчеркнуть, что отечественная фармакоэпидемиология в настоящее время находится на начальном этапе своего развития, но за последние годы наметилась тенденция ее дальнейшего развития [15, 20].

Результаты проводимых ФЭИ являются важной составляющей системы российского здравоохранения, так как позволяют проводить мониторинг применения различных классов ЛС в регионах РФ, мероприятия, направленные на снижение побочных эффектов лекарственной терапии, улучшение лекарственного обеспечения и здоровья населения.

В связи с этим, во-первых, перспективной задачей службы клинической фармакологии должна стать подготовка квалифицированных специалистов, владеющих методологией проведения и интерпретации результатов ФЭИ. Во-вторых, на наш взгляд, целесообразно увеличить объемы проводимых ФЭИ различных групп ЛС, в том числе, нейропротекторного ряда, как доказавших свою эффективность, так и новых ЛС поливалентного спектра действия, перспективных для широкого клинического применения, например, мелатонина. Кроме того, немаловажной задачей является расширение освещения данных ФЭИ, проводимых на федеральном и региональном уровнях, в литературе медицинского профиля и создание единой информационной базы для обеспечения доступности ознакомления с результатами таковых исследований.

## Литература

1. Абакумова, М.А. Анализ потребления и оптимизация обеспечения населения ноотропными лекарственными средствами на региональном уровне: автореферат дис. ... канд. фармацевтических наук: 14.04.03 / Абакумова Мария Александровна. - Пятигорск, 2011. - 23 с.
2. Арушанян, Э.Б. Защитная роль мелатонина при нарушениях мозгового кровообращения / Э.Б. Арушанян // Рус. мед. журн. (Неврология). – 2010. – Т. 18. – № 6. – С. 57–61
3. Беленичев, И.Ф. Рациональная нейропротекция / И.Ф. Беленичев, В.И. Черний, Ю.М. Колесник. – Донецк: Изд. Заславский А.Ю., 2009. – 262 с.
4. Бойцов, С.А. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии / С.А. Бойцов, С.Ю. Марцевич // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. - Т. 9. – №2. – С. 114– 122.
5. Ващенко, А.А. Фармакоэпидемиологический анализ лекарственных средств, рекомендуемых при выписке пациентам с инфарктом мозга / А.А. Ващенко // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. - 2014. – Т. 4. - №5. –С. 793.
6. Воронина, Т.А. Гипоксия и память. Особенности эффектов и применения ноотропных препаратов / Т.А. Воронина // Вестн. РАМН. – 2000. – № 9. – С. 531-537.
7. Ганцгорн, Е.В. Комплексный анализ нейропротекторной активности ноотропов и их комбинаций с мелаксеном при экспериментальной ишемии головного мозга: дис. ... канд. медицинских наук: 14.03.06 / Ганцгорн Елена Владимировна. – Ростов н/Д., 2013. – 264 с.
8. Гусев, Е.И. Неврология. Национальное руководство / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова, А.Б. Гехт. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 1035 с.
9. Довгун, С.С. Частота применения и структура назначения ноотропных препаратов при лечении острого нарушения мозгового кровообращения / С.С. Довгун, М.А. Демидова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 3; URL: [www.science-education.ru/103-6039](http://www.science-education.ru/103-6039).

10. Егоров, К.А. Анализ регионального фармацевтического рынка лекарственных препаратов, применяемых при острых нарушениях мозгового кровообращения / К.А. Егоров // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3.
11. Исайкин, А.И. Патогенетические аспекты терапии ишемического инсульта / А.И. Исайкин // Журн. «Трудный пациент». – 2010. – Т. 8. – № 4. – С. 21-24.
12. Корзун, А.И. Лечение инсульта: ноотропы или доказательная медицина?! / А.И. Корзун // [Эл. ресурс]. – 2002. – URL: <http://www.hospsurg.ru/angiohirurgiya/lechenie-insulta-nootropy-ili-dokazatelnaya-meditsina.html>.
13. Куликов, А.Ю. Фармакоэкономический анализ нейропротективных лекарственных средств в лечении острого нарушения мозгового кровообращения / А.Ю. Куликов, И.Ю. Зинчук // Фармакоэкономика. – 2013. – Т. 6. – № 3. – С. 17-22.
14. Михеева, Н.В. Фармакоэпидемиологический и фармакоэкономический анализ лекарственных средств, применяемых для фармакотерапии инфаркта мозга: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.03.06 / Михеева Наталья Викторовна. - Волгоград, 2015. - 25 с.
15. Неполканов, Б.П. Методология исследований в сфере оценки медицинских технологий: фокус на фармакоэпидемиологию / Б.П. Неполканов // Научные исследования: от теории к практике: материалы IX Междунар. науч. - практ. конф. - Чебоксары: ЦНС «Интерактив плюс», 2016. - № 3 (9). - С. 58–63.
16. Одинак, М.М. Современные возможности терапии мозгового инсульта. В прицеле – нейропротекция / М.М. Одинак, С.Н. Янишевский, Н.В. Цыган, С.Ю. Голохвастов, И.А. Вознюк. // Обзорные психиатрии и медицинской психологии. – 2012. – № 4. – С. 98-102.
17. Островая, Т.В. Церебропротекция в аспекте доказательной медицины / Т.В. Островая, В.И. Черный // Журн. «Медицина неотложных состояний». – 2007. – № 2 (9). – С. 48–53.
18. Островская, В.О. Оценка реальной клинической практики: лечение пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. / В.О. Островская // Лекарственный вестник. – 2012. – Т.6. – № 46. – С.31–38.
19. Ратманова, А.С. Ишемический инсульт и нейропротекция: поиск продолжается / А.С. Ратманова // Medicine Review. – 2008. - № 3. – Р. 38–44.
20. Рачина, С.А. Фармакоэпидемиология: от теоретических основ к практическому применению / С.А. Рачина, Р.С. Козлов, Ю.А. Белькова // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2014. – №7 (1). – С. 33–39.
21. Румянцева, С.А. Методы рациональной фармакокоррекции и профилактики вторичной ишемии и вазоспазма у больных с нарушениями мозгового кровообращения различного характера / С.А. Румянцева, В.В. Афанасьев, Е.В. Силина, Е.В. Елисеев // Журн. «Трудный пациент». – 2010. – Т. 8. – № 6–7. – С. 19-25.
22. Скворцова, В.И. Становление системы оказания медицинской помощи больным с церебральным инсультом в Российской Федерации / В.И. Скворцова В.И. // Мат. Всерос. научн.-практ. конф. «Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями». – М.: Реал Тайм, 2011. – С. 13-33.
23. Хабриев, Р.У. Фармакоэпидемиологический анализ фармакотерапии пациентов с инфарктом мозга в Республике Татарстан / Р.У. Хабриев, Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, В.В. Бабий // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2014. - Т.2. - №1. - С.67.
24. Ягудина, Р.И. Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в России / Р.А. Ягудина // Вестник Росздравнадзора. - 2009. - № 2. - С. 68–71.

25. Furie, K.L. Oral Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Science Advisory for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association / K.L. Furie // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43. – P. 3442-3453.
26. Kernan, W.N. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / W.N. Kernan, B. Ovbiagele, H.R. Black et al. // *Stroke*. – 2014. - № 45 (7). – P. 2160-236.
27. Meyers, J.L. Stroke and transient ischemic attack in the long-term care setting: patient characteristics, medication treatment, and length of stay / J.L. Meyers, K.L. Davis, Y.F. Yu // *Consult Pharm*. – 2011. – Vol. 26. – № 3. – P. 170-81.
28. Pandi-Perumal, S.R. Melatonin: biological basis of its function in health and disease / S.R. Pandi-Perumal, D.P. Cardinali. – USA, Texas: Eureka.com, Landes bioscience, 2006. – 283 p.
29. Reiter, R.J. Melatonin defeats neurally derived free radicals and reduces the associated neuromorphological and neurobehavioral damage / R.J. Reiter, D.-X. Tan, L.C. Manchester // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 58. – № 6. – P. 5–22.
30. Seidel, G. The Quality of Acute Stroke Care— an Analysis of Evidence-Based Indicators in 260 000 Patients / G. Seidel, P. Hermanek, P. Kolominsky-Rabas, C. Matthis et al. // *Deutsches Ärzteblatt International* – 2014. – Vol .111. - № 45. – P.759-765.
31. Soriento, Y.E. Melatonin, sleep and insomnia: Endocrinology research and clinical developments / Y.E. Soriento. – New York: Nova Biomedical Books, 2010. – 397 p.
32. Strom B.L. Study Designs Available for Pharmacoepidemiology Studies. In: Strom B.L., editor. *Pharmacoepidemiology*. 3d ed. New York: John Wiley & Sons, Inc. – 2000. – P. 17–30.
33. Suruki R.Y., Chan K.A. Basic Pharmacoepidemiology Methods. In: Hartzema A.G., Tilson H.H, Chan K.A, editors. *Pharmacoepidemiology and therapeutic risk assessment*. Harwey Whitney Books, Cincinatti. – 2008. – P. 219–38.
34. Watson, R.R. Melatonin in the promotion of health / R.R. Watson. 2nd Ed. – Taylor & Francis Group LLC, 2012. – 582 p.

## Pharmacoepidemiological analysis of neuroprotective drugs: state of the problem and perspectives

**Gantsgorn E. V.**

*Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology; assistant, PhD. E-mail: gantsgorn@inbox.ru*

**Chernigovets L. F.**

*Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Department of Epidemiology; assistant professor, PhD.*

### Abstract

The article presents results of literature analysis on the possible applications of neuroprotective drugs and results of modern pharmacoepidemiological studies of those drugs. Conclusions are made about the feasibility of an in-depth pharmacoepidemiological analysis of polyvalent neuroprotective drugs, including antioxidant melatonin (from the group of antioxidants), to extend their application in clinical practice.

**Key words:** pharmacoepidemiological analysis, neuroprotective drugs, melatonin



## References

1. Abakumova, M. A. *Analysis of Consumption and Optimization of Provision of Nootropic Drugs to the Population Nootropic Drugs at the Regional Level*. PhD thesis, Pharmacology. Pyatigorsk, 2011. 1-23.
2. Arushanyan, E. B. "The Protective Role of Melatonin in Cerebral Circulation Disorders." *Rus. Med. Zhurn. (Nevrologiya)* 18, no. 6 (2010): 57-61.
3. Belenichev, I. F. *Rational Neuroprotection*. Donetsk: Zaslavsky A.J., 2009.
4. Bojcov, S. A. "Lyubertsy Study of Mortality in Patients after Stroke or Transient Ischemic Attack (LIS-2). Design and Evaluation of Drug Therapy." *Racionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii* 9, no. 2 (2013): 114-22.
5. Vashchenko, A. A. "Pharmacoepidemiological Analysis of Drugs Recommended to Patients with Cerebral Infarction at Discharge from Hospital." *Byulleten Medicinskih Internet-konferencij* 4, no. 4 (2014): 793.
6. Voronina, T. A. "Hypoxia and Memory. Features of the Application and Effects of Nootropics." *Vestn. RAMN*, no. 9 (2000): 531-37.
7. Gancgorn, E. V. *Comprehensive Analysis of the Neuroprotective Activity of Nootropics and Their Combinations with Melaksenom in Experimental Brain Ischemia*. PhD thesis. Rostov-na-Dony, 2013. 1-264.
8. Gusev, E. I., A. N. Konovalov, V. I. Skvorcova, and A. B. Gekht. *Neurology. National Guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media, 2009.
9. Dovgun, S. S. "The Frequency of Application and the Structure of Prescription of the Neuroprotective Drugs in the Treatment of Acute Stroke." *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*, no. 3 (2012). Assessed at: [www.science-education.ru/103-6039](http://www.science-education.ru/103-6039).
10. Egorov, K. A. "Analysis of the Regional Pharmaceutical Market of Drugs Used in Acute Cerebral Circulatory Disorders." *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*, no. 3 (2014).
11. Isajkin, A. I. "Pathogenic Aspects of Ischemic Stroke Treatment." *Trudnyj Pacient* 8, no. 4 (2010): 21-24.
12. Korzun, A. I. "Stroke Treatment: Nootropics or Evidence-based Medicine ?!" [www.hospsurg.ru](http://www.hospsurg.ru/angiohirurgiya/lechenie-insulta-nootropy-ili-dokazatel'naya-meditcina.html). 2002. <http://www.hospsurg.ru/angiohirurgiya/lechenie-insulta-nootropy-ili-dokazatel'naya-meditcina.html>.
13. Kulikov, A. Y. "Pharmacoeconomic Analysis of Neuroprotective Drugs in the Treatment of Acute Stroke." *Farmakoehkonomika* 6, no. 3 (2013): 17-22.
14. Miheeva, N. V. *Pharmacoepidemiological and Pharmacoeconomic Analysis of Drugs Used for the Pharmacotherapy of Brain Infarction*. PhD thesis. Volgograd, 2015. 1-25.
15. Nepolkanov, B. P. "Research Methodology in the Field of Health Technology Assessment: Focus on Pharmacoepidemiology." In *Proceedings of IX International Scientific and Practical Conference, Nauchnye Issledovaniya: Ot Teorii k Praktike*, Cheboksary. 3rd ed. Vol. 9. CNS «Interaktiv Plyus», 2016: 58-63.
16. Odinak, M. M. "Modern Possibilities of Stroke Therapy. Aim - Neuroprotection." *Obozrenie Psihiatrii i Medicinskoj Psihologii*, no. 4 (2012): 98-102.
17. Ostrovaya, T. V. "Tserebroprotektsiya in the Aspect of Evidence-based Medicine." *Medicina Neotlozhnyh Sostoyanij* 9, no. 2 (2007): 48-53.
18. Ostrovskaya, V. O. "Evaluation of Clinical Practice: The Treatment of Patients with Acute Stroke." *Lekarstvennyj Vestnik* 6, no. 46 (2012): 31-38.



19. Ratmanova, A. S. "Ischemic Stroke and Neuroprotection: The Search Continues." *Medicine Review*, no. 3 (2008): 38-44.
20. Rachina, S. A. "Pharmacoepidemiology, from Theoretical Foundations to Practical Application." *Farmakoeconomika. Sovremennaya Farmakoeconomika I Farmakoepidemiologiya* 1, no. 7 (2014): 33-39.
21. Romyanceva, S. A. "Methods for Rational Pharmaceutical Correction and Secondary Prevention of Vasospasm and Ischemia in Patients with Impaired Cerebral Circulation of Different Nature." *Trudnyj Pacient* 8, no. 6-7 (2010): 19-25.
22. Skvorcova, V. I. "Formation of a Health Care System for Patients with Cerebral Stroke in the Russian Federation." In. *Proceedings of All-Russian Scientific and Practical Conference Improving the Provision of Medical Care to Patients with Cardiovascular Diseases*. Moscow: Real Taim, 2011: 13-33.
23. Habriev, R. U. "Pharmacoepidemiological Analysis of Pharmacotherapy in Patients with Cerebral Infarction in the Republic of Tatarstan." *Farmakoeconomika: Teoriya I Praktika* 2, no. 1 (2014): 67.
24. Yagudina, R. I. "Development of Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology in Russia." *Vestnik Roszdravnadzora*, no. 2 (2009): 68-71.
25. Furie, K. L. et al. "Oral Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Science Advisory for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association." *Stroke* 43, no. 12 (2012): 3442-453. doi:10.1161/str.0b013e318266722a.
26. Kernan, W. N. et al. "Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association." *Stroke* 45, no. 7 (2014): 2160-236. doi:10.1161/str.0000000000000024.
27. Meyers, Juliana L., Keith L. Davis, and Yanni F. Yu. "Stroke and Transient Ischemic Attack in the Long-Term Care Setting: Patient Characteristics, Medication Treatment, and Length of Stay." *The Consultant Pharmacist* 26, no. 3 (2011): 170-81. doi:10.4140/tcp.n.2011.170.
28. Pandi-Perumal, S. R., and Daniel P. Cardinali. *Melatonin: Biological Basis of Its Function in Health and Disease*. Georgetown, TX: Landes Bioscience, 2006.
29. Reiter, R. J., D.-X. Tan, and L. C. Manchester. "Melatonin Defeats Neurally Derived Free Radicals and Reduces the Associated Neuromorphological and Neurobehavioral Damage." *J. Physiol. Pharmacol* 58, no. 6, (2007): 5-22.
30. Seidel, G., P. Hermanek, P. Kolominsky-Rabas, C. Matthis et al. "The Quality of Acute Stroke Care— an Analysis of Evidence-Based Indicators in 260 000 Patients." *Deutsches Ärzteblatt International* 111, no. 45 (2014): 759-65.
31. Soriento, Y. E. *Melatonin, Sleep and Insomnia: Endocrinology Research and Clinical Developments*. New York: Nova Biomedical Books, 2010.
32. Strom, B. L. *Pharmacoepidemiology*. New York: John Wiley & Sons, 2000.
33. Suruki R.Y., Chan K.A. Basic Pharmacoepidemiology Methods. In Hartzema, A. G., H. H. Tilson, and K. A. Chan editors. *Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Assessment*. Cincinnati: Harwey Whitney Books, 2008.
34. Watson, R. R. *Melatonin in the Promotion of Health*. Taylor & Francis Group LLC, 2012.